FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N° 858

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Huguette, Marie, Suzanne PISON

née le 25 janvier 1936 à Strasbourg (B.R.)

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE

Président : Mr R. GARCIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Huguette, Marie, Suzanne PISON

née le 25 janvier 1936 à Strasbourg (B.R.)

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

ETUDE EXPERIMENTALE ET CLINIQUE

Président : Mr R. GARCIN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.)
	GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BADLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J,)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mon mari,

A ma famille.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538114_0044

A Monsieur le Professeur R. GARCIN

qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur B.SUREAU

qui m'a donné le sujet de cette thèse,
avec l'expression de toute ma gratitude.

CHAPITRE I

ETUDE CHIMIQUE

I - INTRODUCTION

Dès que la structure chimique d'un médicament est connue des essais méthodiques de modification de la formule sont faits, en vue de découvrir des dérivés plus actifs ou mieux tolérés par l'organisme.

Des essais ont été faits avec l'érythromycine base extraite du streptomyces Erythreus.

Pour qu'un antibiotique ait une valeur thérapeutique appréciable il faut qu'il puisse atteindre dans le sérum sanguin et dans les tissus des concentrations supérieures au taux moyen de sensibilité des germes que l'on veut détruire.

Il faut donc en antibiothérapie orale que l'antibiotique ne soit pas inactivé par les diastases digestives.

Pour trouver des esters moins sensibles que la base ou suc gastrique, Stephens et Conine ont combiné l'Erythromycine aux divers acides aliphatiques ; ils ont ainsi montré que parmi tous les dérivés, seuls les esters d'acides aliphatiques comportant 2 à 4 atomes de carbone méritent d'être retenus en raison des concentrations sanguines élevées qu'ils permettent d'obtenir.

Parmi ces esters, c'est l'ester propionique qui donne les concentrations les plus élevées :

- les esters acétique et acrylique donnent des concentrations inférieures à celles de l'ester propionique, mais supérieures à la base,

- les esters dont l'acide aliphatique contient 5 atomes de carbone ou plus sont très peu absorbés.

Il existe donc sous le rapport de l'absorption digestive, une combinaison optimale obtenue avec un acide à 3 atomes de carbone ; les esters voisins réa-

lisés avec des acides contenant moins ou plus d'atomes de carbone donnent des concentrations de plus en plus faibles à mesure que l'on s'éloigne du chiffre 3 (voir graphique n° 1 , chapitre suivant).

II - MODE DE PREPARATION DE CES ESTERS :

(La méthode générale est rapportée par Murphy - Antibiotics Annual I953, 54, p. 500).

Les esters sont obtenus par réaction de l'Erythromycine avec l'acide aliphalique approprié dans un solvant inactif comme le méthanol anhydre acétone libre, en milieu légèrement basique.

Des anhydrides d'acides peuvent aussi être utilisés.

III - FORMULE CHIMIQUE

1 - La formule chimique montre qu'il s'agit d'une estérification intéressant la fonction alcool libre de la désoamine (sucre aminé constituant de l'Erythromycine base) et non d'une simple salification au niveau du groupement aminé (Formule, voir fig. 2).

2 - L'étude de la formule montre que plusieurs autres groupements hydroxyles libres sont disponibles dans la molécule de l'Erythromycine ; on pourrait donc s'attendre à ce que des esters polysubstitués soient obtenus. Mais les essais en vue d'obtenir des dérivés polysubstitués par Stephens et Conine, n'ont abouti qu'à l'altération de la molécule d'Erythromycine avec diminution de l'activité antibiotique.

En effet, quand :'Erythromycine réagit avec 2 ou plusieurs équivalents d'un chlorure d'acide, il ne se produit pas de polyester, mais un deuxième monoester. Les valeurs du pK obtenues avec ce nouveau monoester indiquent que la substitution a lieu sur la désoamine ; ce

deuxième type d'ester, bien que différent de l'ester normal renferme encore un groupement ester unique en position identique.

Ces composés ont une activité microbiologique très peu importante ; cette faible activité est confirmée par la méthode d'analyse par les U.V.

Les données postérieures ont révélé une bande d'absorption à 5,9 µ ce qui indique qu'un changement dans le groupement "kétonic" de la portion érythronolide de la molécule s'est produit.

On a cru d'abord que ce changement dans le groupement "kétonic" était dû à la formation d'anhydroérythromycine, à partir de l'Erythromycine en présence d'acide ; mais quand les dérivés acétiques et propioniques de l'anhydroérythromycine ont été préparés, ils se sont montrés très différents de l'ester mentionné plus haut. Celui-ci serait donc un intermédiaire entre l'ester de l'Erythromycine et l'ester de l'érythromycine dite "hémikétal".

Les relations entre l'Erythromycine, l'anhydroérythromycine et l'Erythromycine "hémikétal" peuvent être résumées dans le tableau suivant :

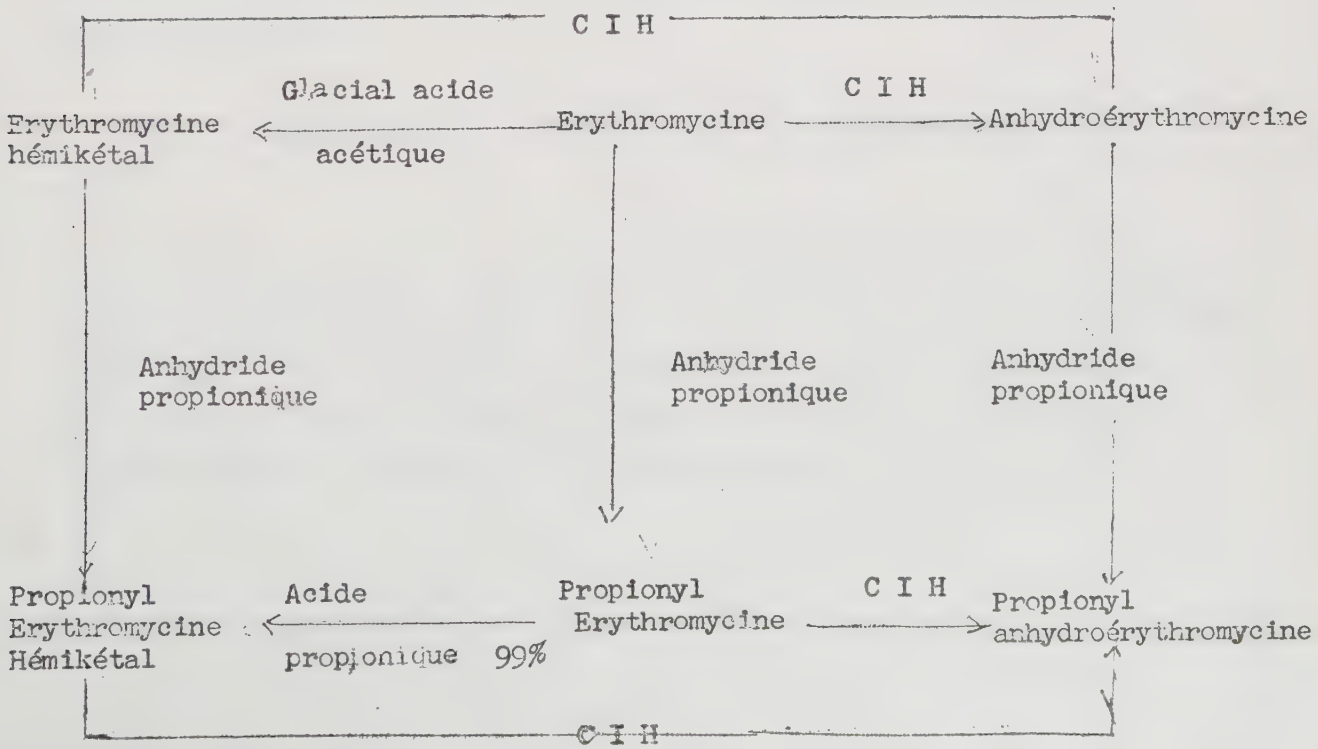


Figure I

IV - CONCLUSIONS

De cette étude chimique de l'Erythromycine en vue d'obtenir des dérivés présentant un intérêt thérapeutique, il résulte que :

1 - Seuls les monoesters de l'Erythromycine préparés avec des acides aliphatiques à 2 ou 3 carbones, donnent des concentrations sanguines supérieures à celles obtenues avec l'Erythromycine base . L'effet optimum est obtenu avec l'ester propionique dont nous nous proposons de faire ici l'étude et de montrer les avantages sur l'Erythromycine base.

Une augmentation de la longueur de la chaine de l'acide conduit à des taux sanguins beaucoup plus bas.

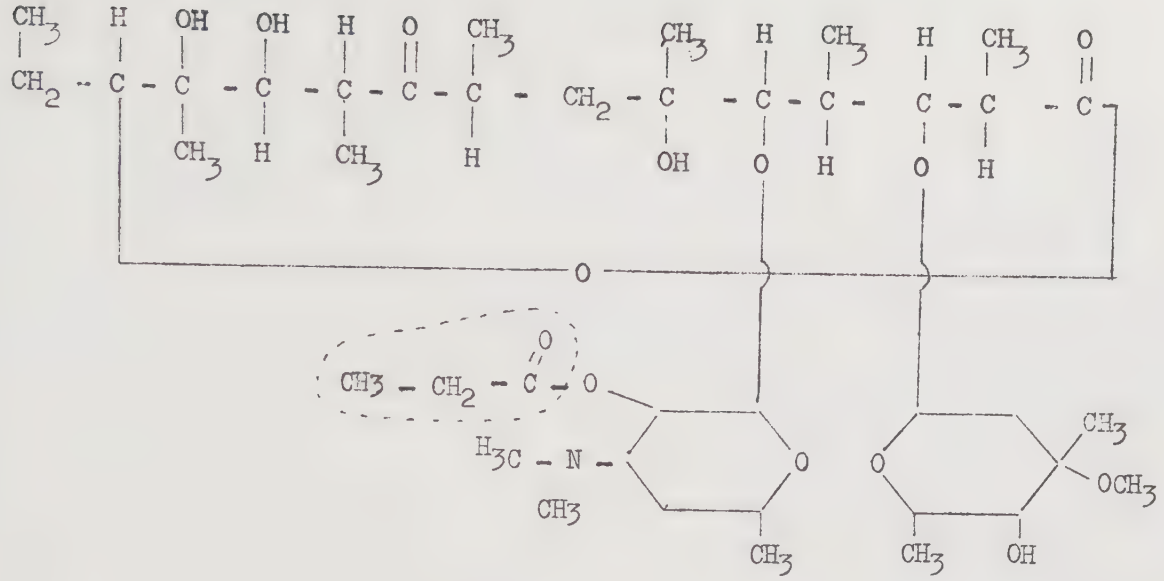
2 - Un deuxième type d'ester dérivé de l'Erythromycine a pu être obtenu par réaction avec un acide organique faible : c'est un composé monoestérifié de ce qui doit être l'Erythromycine "Hémikétal".

Ces composés ont une activité microbiologique presque nulle.

3 - On a aussi préparé des dérivés non estérifiés de l'anhydroérythromycine, qui ont montré une activité très faible par les méthodes chimiques et microbiologiques.

Ils sont différents des 2 autres séries d'Esters mentionnés plus haut.

4 - Malgré la présence d'un certain nombre de groupements hydroxyles libres dans la molécule d'Erythromycine, on n'a pu obtenir que des dérivés monoestérifiés ; tous les essais de production de dérivés polysubstitués n'ont conduit jusqu'à présent qu'à une altération de la molécule d'Erythromycine avec diminution de l'activité antibiotique.



Structure du propionyl Erythromycine

Figure 2

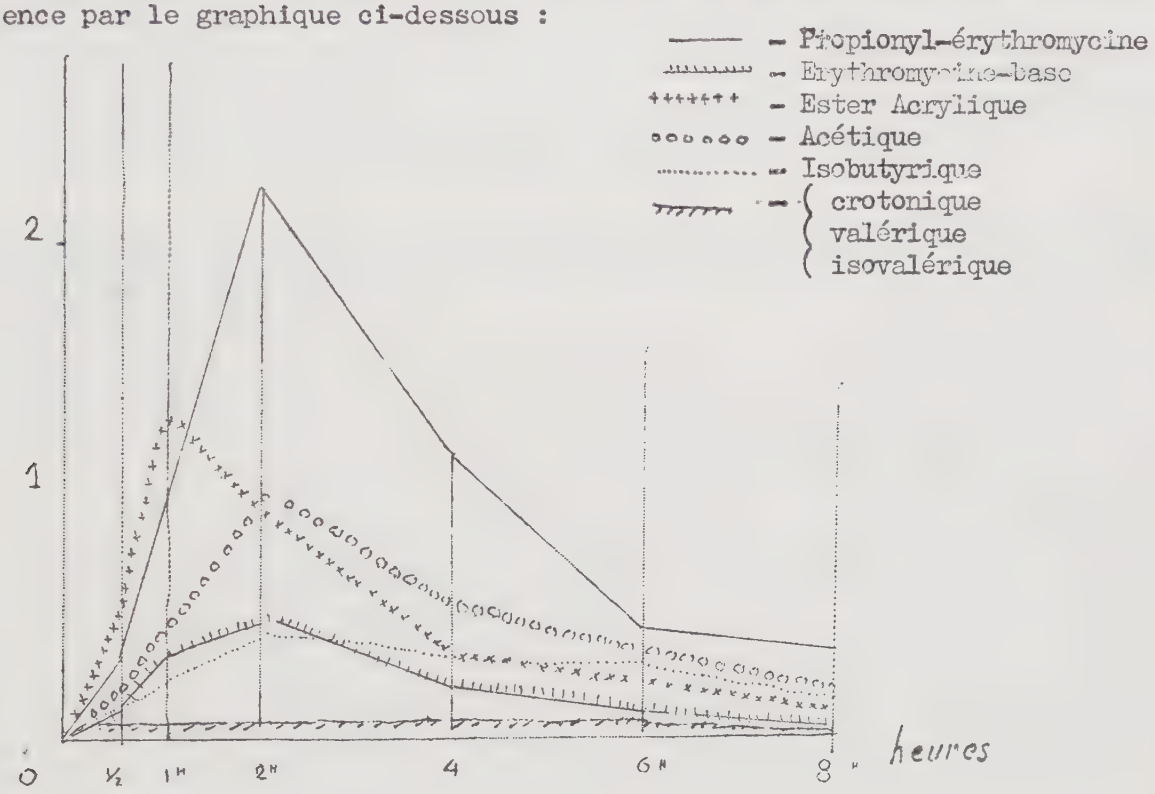
CHAPITRE II

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

ÉTUDE DES TAUX SANGUINS OBTENUS AVEC LE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

I - DE L'ERYTHROMYCINE A LA PROPIOCINE

L'étude comparative des taux sanguins obtenus avec l'Erythromycine base, et les esters d'Erythromycine des acides acétiques, acrylique, propionique, butyrique, isobutyrique, crotonique, valérique et isovalérique, est mise en évidence par le graphique ci-dessous :



Les courbes traduisent les concentrations sanguines moyennes obtenues chez des groupes de IO malades.

Conclusion :

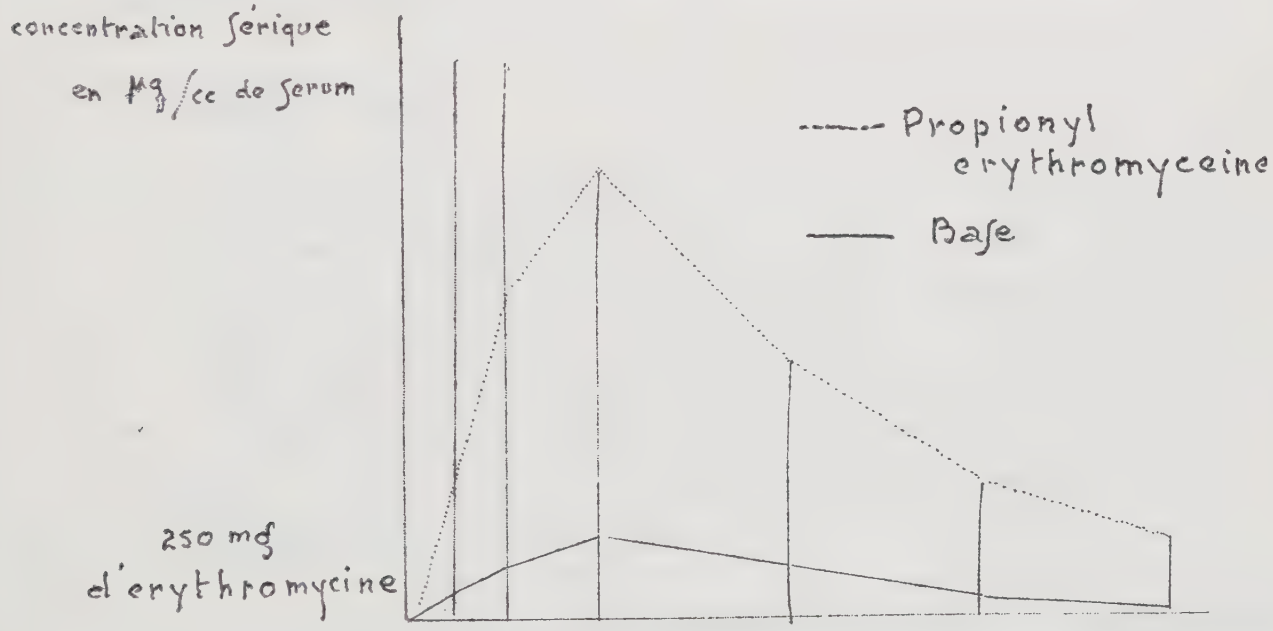
Les concentrations sanguines obtenues avec le dérivé propionique sont supérieures à celles produites par l'érythromycine base et les autres esters étudiés.

II - ETUDE DES TAUX SANGUINS OBTENUS AVEC LE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

1 - Des études comparatives des concentrations sanguines obtenues avec l'érythromycine base et son ester propionique ont été effectuées par GRIFFITH (Antibiotics Annual 1958-59, p. 364).

Méthodes d'étude : Il s'établit une valeur moyenne des taux sanguins obtenus avec le propionyl-érythromycine chez 100 sujets et l'érythromycine base chez 20 sujets, les 2 antibiotiques étant absorbés sous forme d'une capsule de 250 mg. Les dosages sont faits par voie bactériologique et traduisent exactement le pouvoir antibiotique du sérum.

Résultats : Le résultat de ces expériences peut être représenté par les courbes ci-dessous :



Conclusion :

L'examen de ce graphique montre un début plus rapide de la concentration thérapeutique, des taux sanguins plus élevés et plus prolongés avec le propionyl-erythromycine.

Le rapport de concentration calculé pour chaque point des 2 courbes donne les résultats suivants :

- à I/2 heure = 5,4
- à la I° heure = 6,3
- à la 2° heure = 5,6
- à la 4° heure = 7
- à la6 ° heure = 8,8

Ainsi à dose égale , le coefficient d'utilisation de l'ester par rapport à la base reste constamment supérieur à 5.

2 - PERRY,HALL et KIRBY ont effectué des travaux analogues (Antibiotics Annual I958 - 59, p. 375).

A - Méthode d'étude :

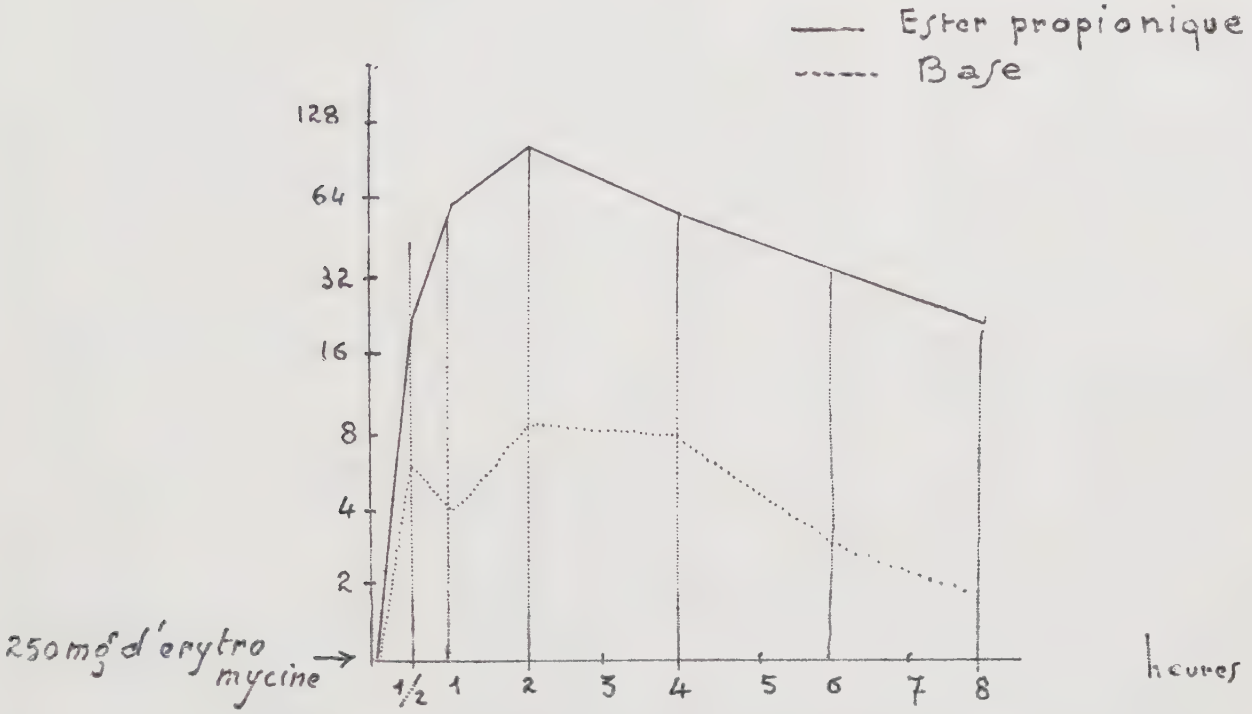
Ils ont comparé les concentrations sanguines obtenues chez I3 sujets après administration d'une dose unique de 250 mg d'Erythromycine base et d'ester propionique en capsule. Les sujets sont des adultes sains âgés de 22 à 35 ans et pesant de 6I à 88 kg. Chaque sujet reçoit une dose de 250 mg de l'antibiotique à étudier après un jeûne de 9 heures. Des échantillons de sang sont prélevés I/2 heure, 1 heure, 2 heures, 4 heures, 6 heures et 8 heures après l'administration du médicament.

Les dosages sanguins sont réalisés en recherchant l'activité bactériostatique du sérum plus ou moins dilué, sur une souche de streptocoque A.

B - Résultats observés :

On peut illustrer les résultats par les courbes ci-après :

a - Activité antistreptococcique moyenne du sérum chez I3 sujets après administration d'une dose unique de 250 mg d'Erythromycine base et de propionyl-érythromycine.



Ce graphique montre que le propionyl-érythromycine donne des concentrations sanguines importantes dès la Ière heure suivant l'administration ; les taux sanguins restent en permanence plus élevés et la durée d'action plus prolongée qu'avec l'érythromycine base.

b - Mais une analyse des réponses individuelles des I3 sujets conduit à classer les résultats en 3 groupes:

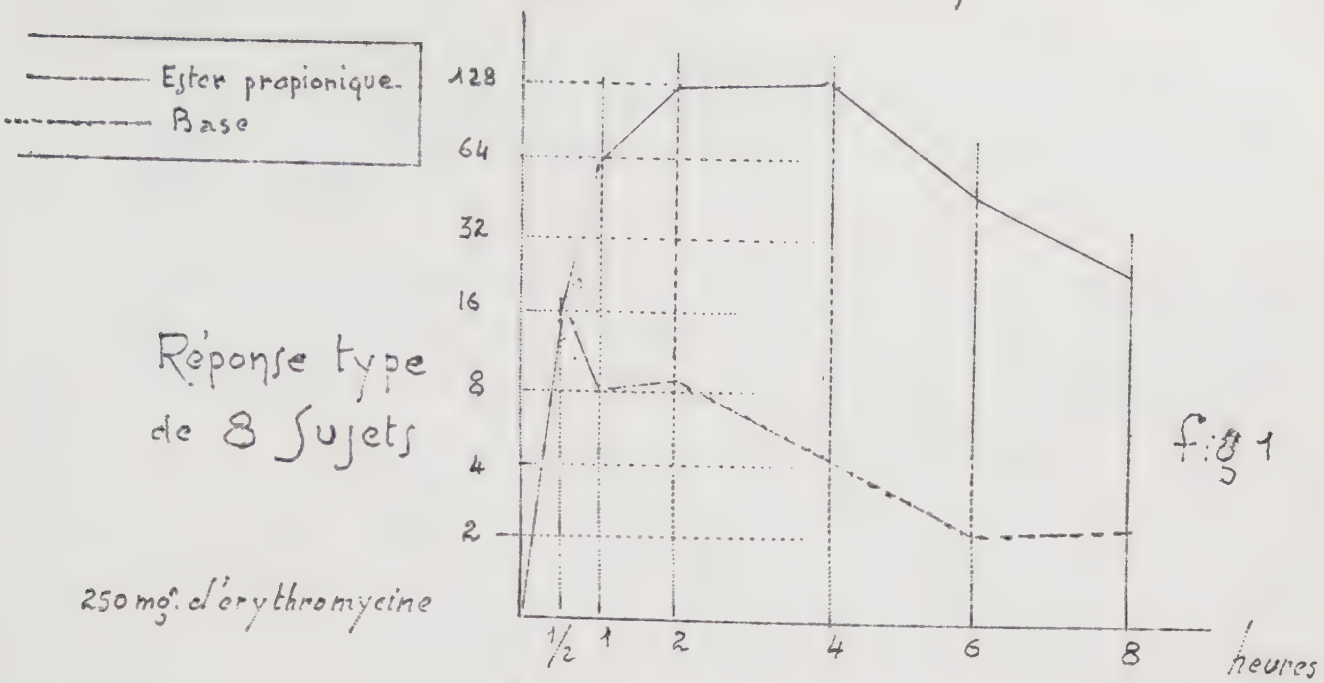
1 - 8 sujets présentent des hémies rapidement élevées (figure 1)

2 - 4 sujets des hémies moyennes (figure 2)

3 - 1 sujet chez qui la base n'entraine qu'un taux insignifiant et qui présente avec l'ester une action antibiotique satisfaisante (figure 3)

(voir courbes ci-après)

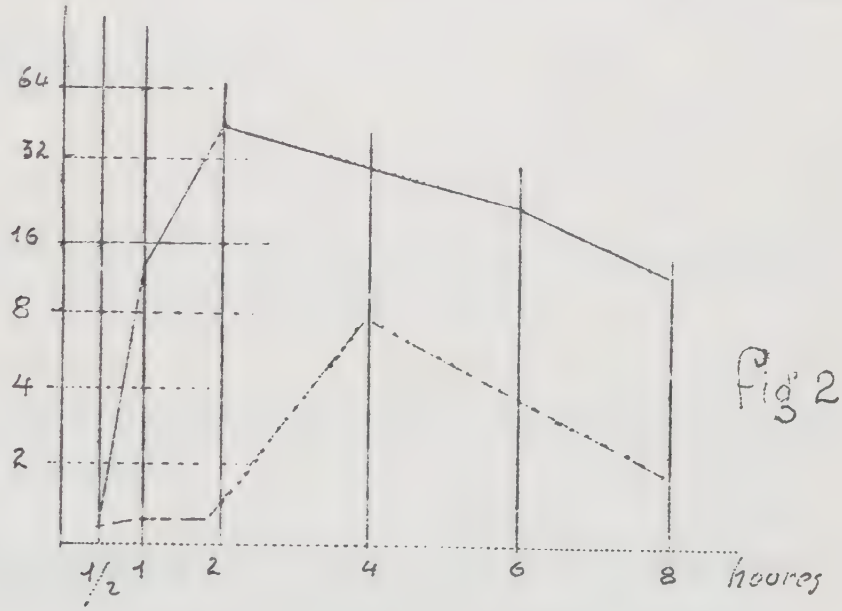
Perry Hall et Kirby



Réponse type de 8 Sujets

250 mgs. d'erythromycine

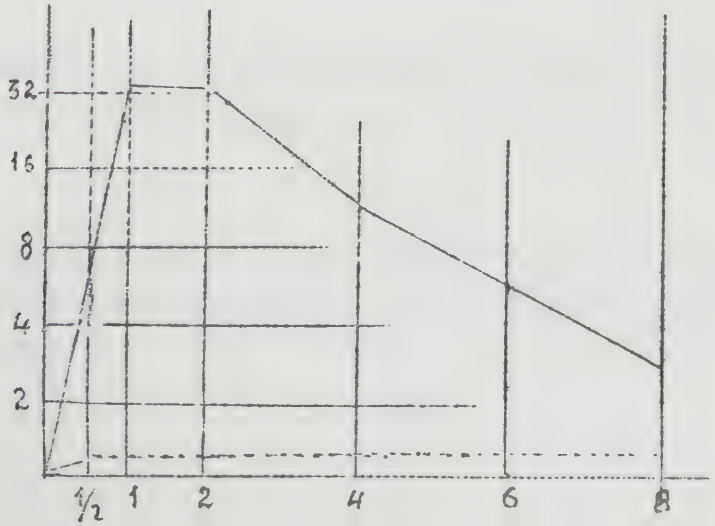
fig 1



Réponse type de 4 sujets

250 mgs d'erythromycine

fig 2



Réponse type de 1 sujet

250 mgs d'erythromycine

fig 3

3 - GRIFFITH a également étudié les taux sanguins consécutifs à l'administration de 250 mg toutes les 6 heures de propionyl-érythromycine chez 2 groupes de 5 malades traités, les premiers pendant 3 jours, les seconds pendant 5 jours.

Résultats : Les résultats peuvent être figurés par des courbes exprimant les valeurs moyennes obtenues dans chaque groupe pour les échantillons prélevés chaque jour à partir de la prise du matin, ce qui correspond :

- le I° jour : à la Ière prise de traitement
- le 2° jour à la 5ème prise de traitement
- le 3° jour : à la 9ème prise de traitement
- le 4° jour : à la I3ème prise de traitement
- le 5° jour : à la I7ème prise de traitement

(Voir graphiques ci-après page I4)

Conclusion :

On constate que les taux sanguins sont, en général plus élevés après des prises successives qu'après une absorption unique.

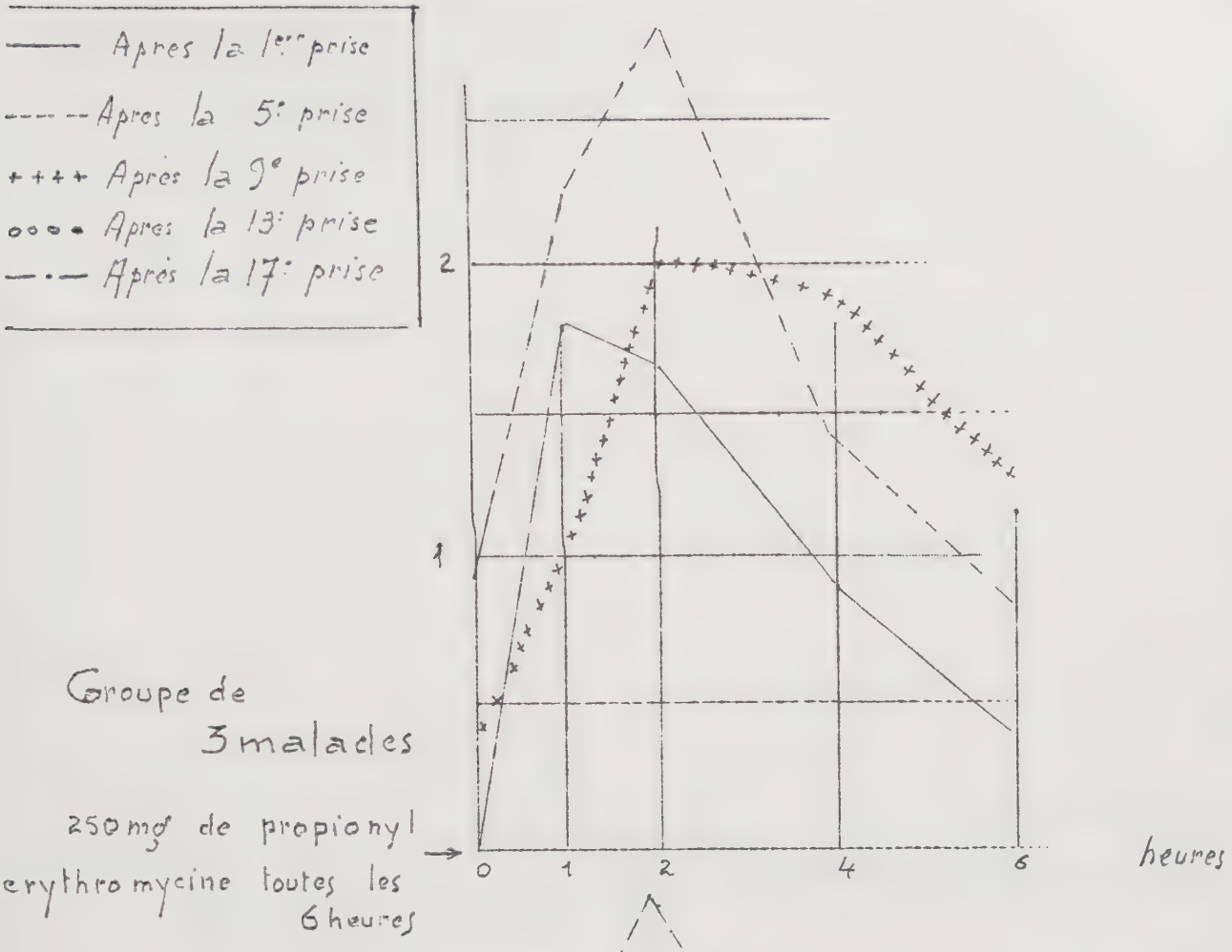
4 - Quelle doit être la répartition des doses d'antibiotique dans la journée pour obtenir un effet optimum ?

Expériences : HIRSCH et FINLAND ont administré 500 mg de propionyl-érythromycine toutes les I2 heures à un groupe de I0 sujets sains .

Résultats : La valeur moyenne des concentrations sanguines obtenues figure sur le graphique ci-après (page I5).

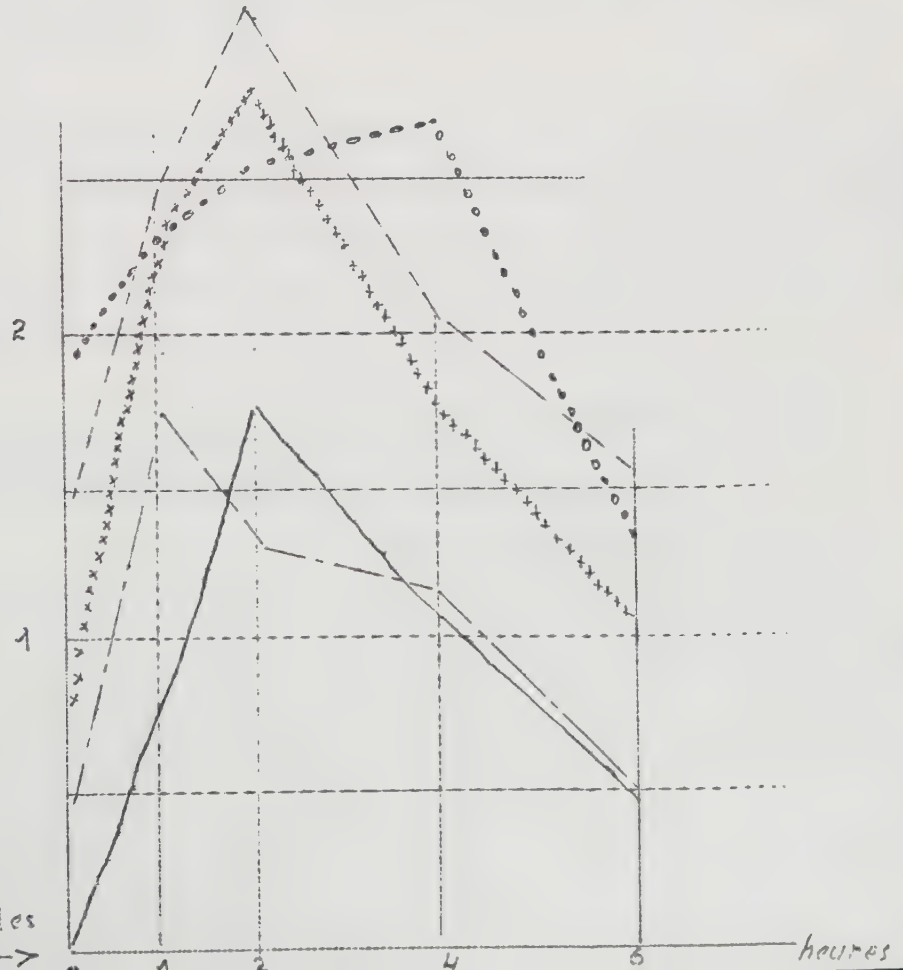
Conclusion : Il apparait qu'une telle répartition des prises réalise des clochers antibiotiques trop éloignés et qu'un intervalle de 6 heures semble très satisfaisant.

Etudes de GRIFFITH - DOSES MULTIPLES



Groupe de 3 malades

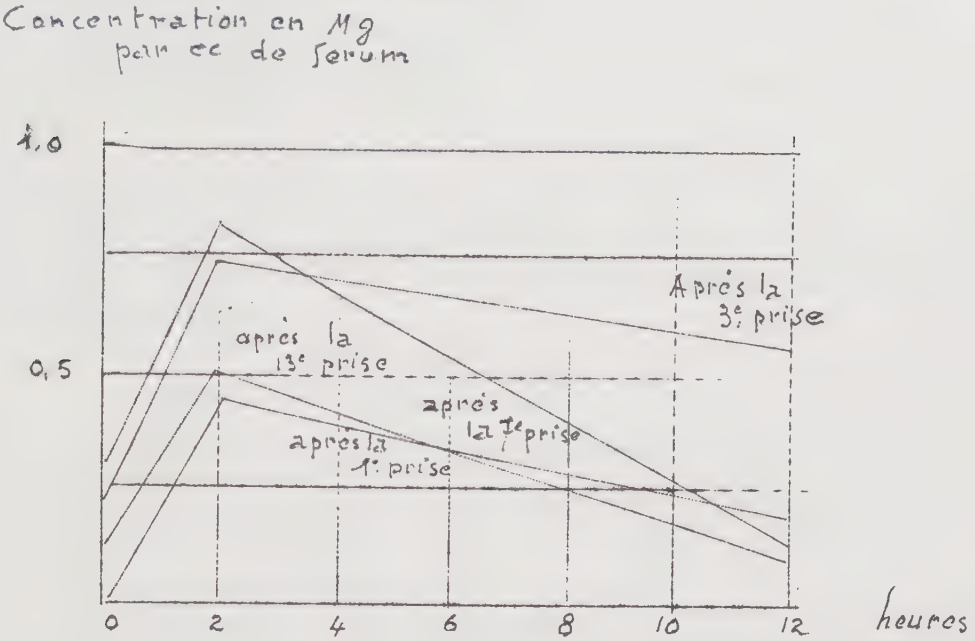
250 mg de propionyl erythromycine toutes les 6 heures



Groupe de 5 malades

250 mg de propionyl erythromycine toutes les 6 heures

6 heures semble très satisfaisant.

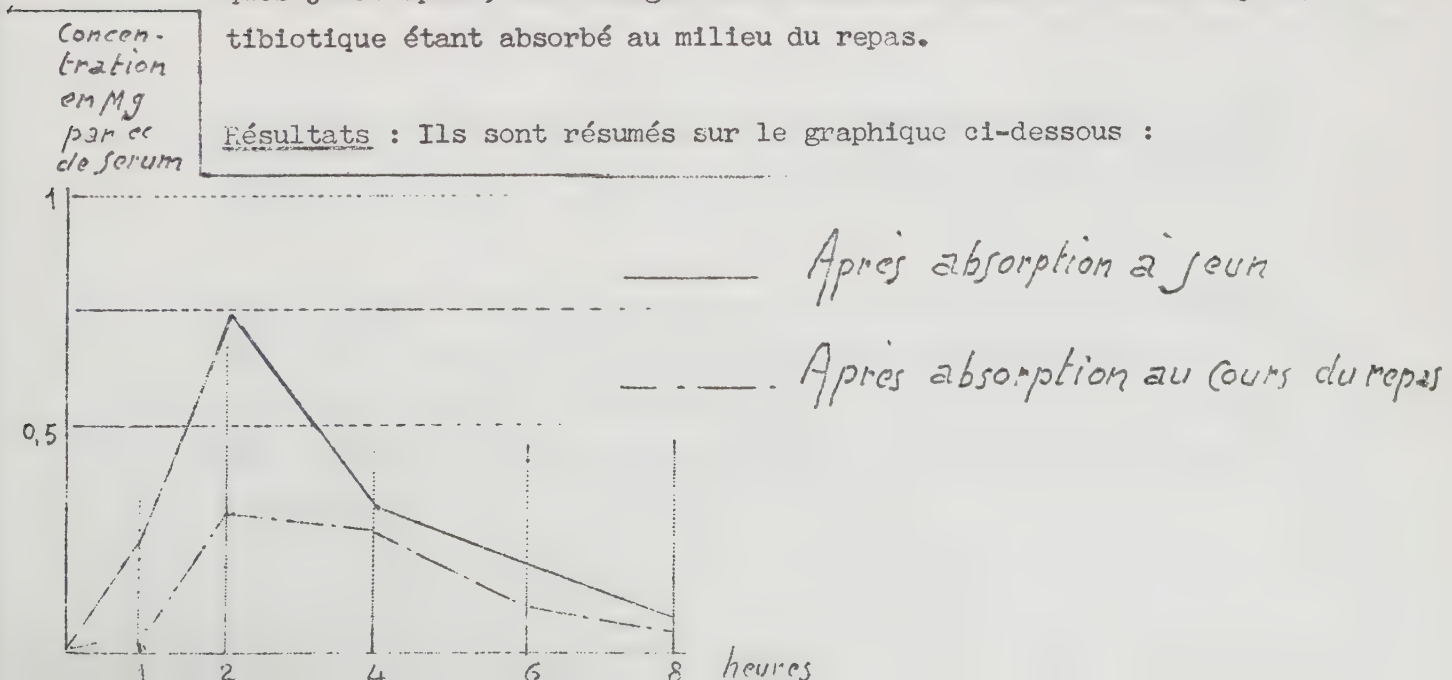


500 mg de propionyl erythromycine toutes les 12 heures

5 - L'importance du mode d'administration du propionyl-érythromycine est mise en évidence par les travaux de CLAPPER MORTYN et MEADE (Ant. Med. & Clin. Thér. VII, 2 : 9I février I960)

Expériences : Ils effectuent des dosages du pouvoir antibiotique du sérum de I0 sujets après administration du propionyl-érythromycine le matin à jeun, le premier repas n'étant pris qu'une heure et demie plus tard. Quelques jours après, les dosages sont renouvelés chez les mêmes sujets, l'antibiotique étant absorbé au milieu du repas.

Résultats : Ils sont résumés sur le graphique ci-dessous :

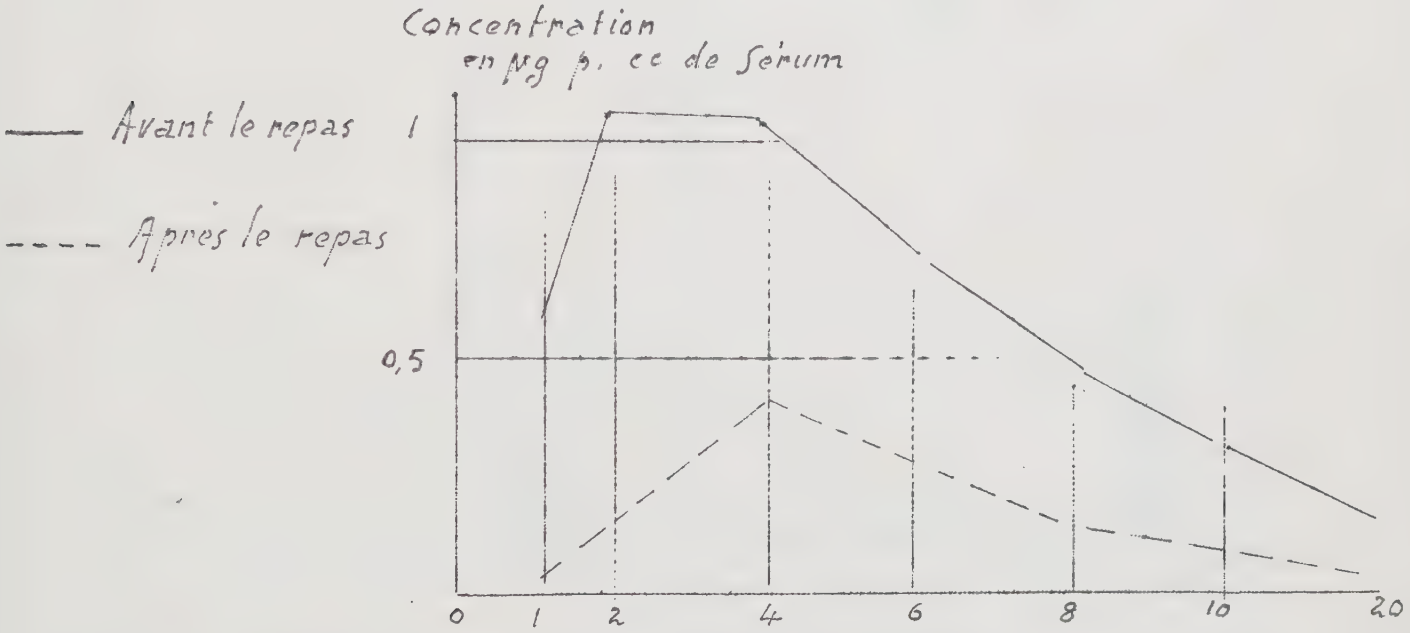


Conclusion: La valeur moyenne des concentrations sanguines en propionyl-érythromycine est beaucoup plus élevée lorsque cet antibiotique est absorbé à jeûn, d'où la nécessité d'administrer le propionyl-érythromycine loin des repas.

HIRSH et FINLAND aboutissent à des résultats analogues en établissant les courbes des concentrations sanguines après absorption de 500 mg de propionyl-érythromycine :

- soit 2 heures avant le premier repas
- soit dans la I/2 heure suivant un repas

(voir graphique ci-dessous)



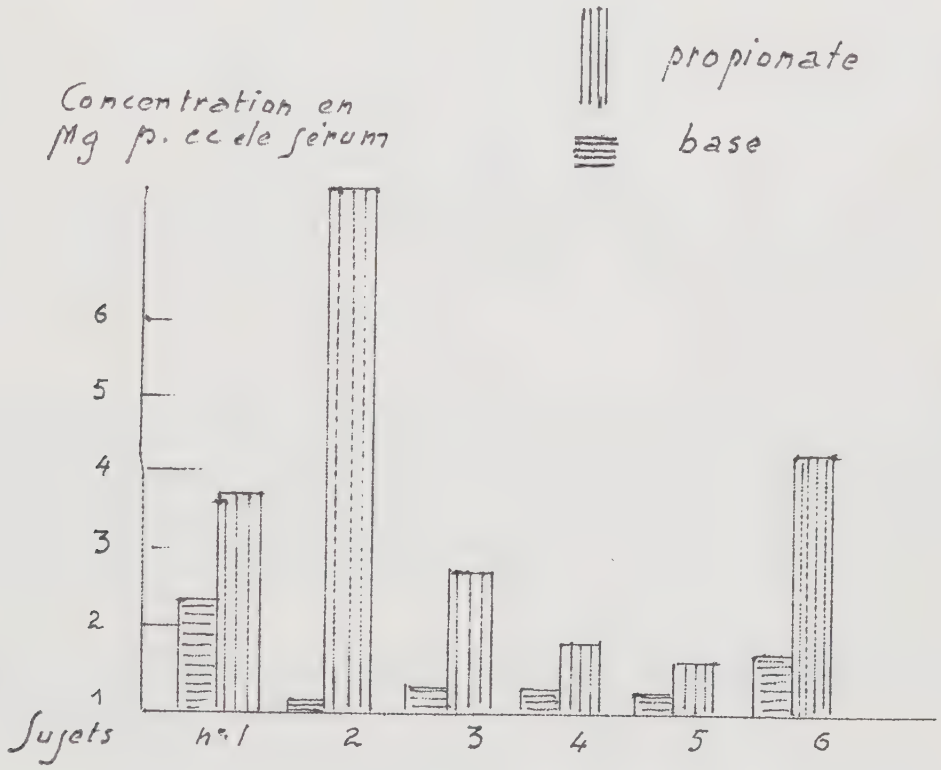
6 - En France, cette étude a été reprise par VIALLIER, RONDELET et AUGAGNEUR de l'Institut Pasteur de Lyon (Comptes rendus des séances de la Société de Biologie - Tome CLIII, 8, 9, p. I38°-I959).

Expériences : Ces auteurs ont comparé les taux sanguins d'érythromycine active obtenus chez un même sujet après administration orale de base puis d'ester ou inversement ; les 2 préparations sont absorbées aux mêmes doses et dans les mêmes conditions à 24 heures ou plusieurs jours d'intervalle ;

I7 sujets ont été utilisés et 83 dosages sanguins effectués, en étudiant l'activité bactériostatique du sérum plus ou moins dilué, sur une couche de staphylocoque pathogène.

Résultats : Ils peuvent être résumés par les graphiques suivants :

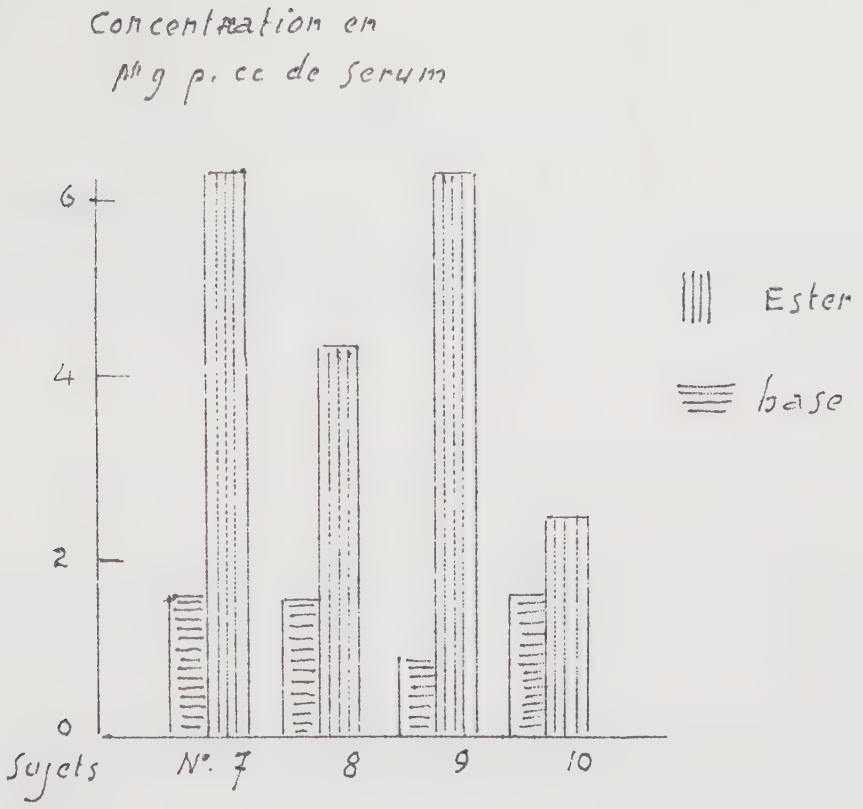
a - Taux sanguin 2 heures après absorption d'une dose unique de 200 mg érythromycine base ou d'ester chez 6 sujets :



L'ester propionique se montre beaucoup plus actif que la base, le rapport d'activité variant en moyenne de 2 à 5,3.

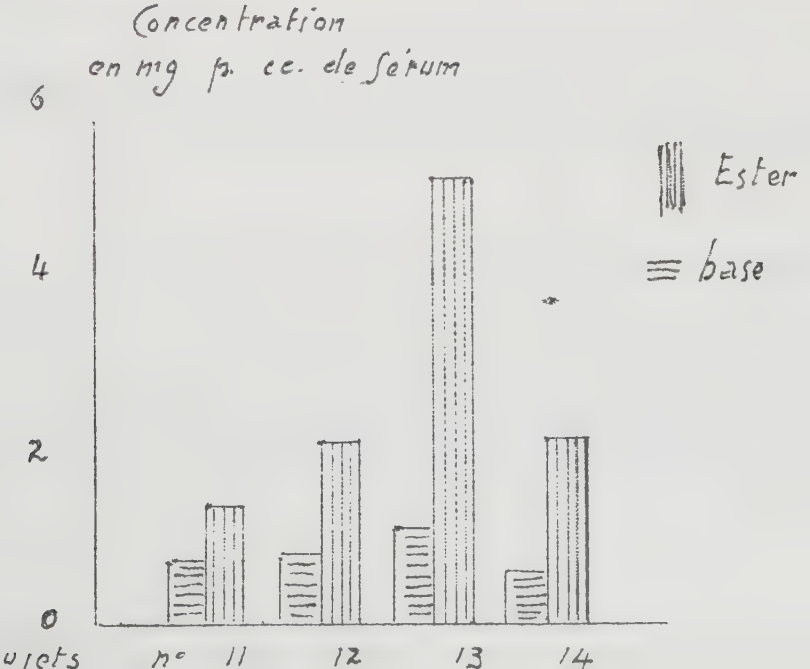
b - Taux sanguin 1 heure après 2 prises faites à 2 heures d'intervalle de 200 mg d'érythromycine base, ou de propionyl-érythromycine.

(voir graphique ci-après)



Le coefficient d'activité varie entre 2,I et 8; de plus, la comparaison avec le graphique précédent met en évidence des taux plus élevés, 1 heure après 2 prises de 200 mg à 2 heures d'intervalle que 2 heures après une prise unitaire de 200 mg.

c - Taux sanguin 2 heures après 1 prise de 500 mg d'érythromycine base ou d'ester propionique.



Le rapport d'activité varie entre 2,6 et 4,8.

La comparaison avec le I° graphique montre * l'accroissement du taux sanguin par rapport aux concentrations obtenues après ingestion de 200 mg . Il ne semble donc pas utile d'augmenter la posologie au-delà.

ETUDE COMPARATIVE DU METABOLISME DE L'ERYTHROMYCINE BASE ET DU PROPIONATE D'ERYTHROMYCINE.

Pour expliquer les concentrations sanguines élevées obtenues avec le propionyl-érythromycine, des études sur le métabolisme de cet antibiotique ont été réalisées.

LEE, ANDERSON, HENDERSON, WORTH et HARRIS (Antibiotics annual, I958, 59, p. 354) ont effectué une étude comparative de l'absorption, de la diffusion, de l'élimination urinaire et biliaire de l'Erythromycine base et de son dérivé propionique chez le rat et chez le chien.

I - TECHNIQUES D'EXPERIMENTATION

1 - Expériences réalisées sur les rats

a - Sur un lot de 48 rats albinos à jeûn et pesant de I80 à 200 g, on pratique une ligature à la jonction gastro-duodénale, sous anesthésie à l'éther.

On leur administre ensuite une dose de I00 mg par kg de propionyl-erythromycine par voie orale.

Puis une moitié des animaux est décapitée après 30 minutes, l'autre moitié après 90 minutes, et l'activité antibiotique du sérum dosée.

b - On introduit une canule dans le canal biliaire de 11 rats albinos à jeûn et pesant de 275 à 300 g.

6 d'entre eux reçoivent une dose unique de 100 mg par kg d'érythromycine base, et les 5 autres la même dose d'ester propionique..

La bile est recueillie et son activité antibiotique dosée.

L'urine des rats recevant l'ester propionique est conservée et étudiée par les techniques de chromatographie sur papier.

c - Une canule est placée dans le canal biliaire de 13 rats albinos à jeûn et pesant de 275 à 300 gr.

Une dose de 100 mg par kg d'Erythromycine base est introduite dans la partie supérieure du duodénum de 6 rats, et la même dose d'ester propionique chez les 7 autres.

La bile est collectée pendant 2 heures, puis les animaux sont décapités, et l'activité antibiotique du sérum et de la bile dosée.

d - Un tube de polyéthylène est introduit dans le canal thoracique de 2 autres rats albinos à jeûn pesant 300 g et anesthésiés au phénobarbital de sodium.

La lymphe est collectée pendant les 2 heures qui suivent l'administration intraduodénale de 100 mg par kg de propionate ; les deux rats sont alors décapités et l'activité antibiotique du sérum et de la lymphe dosée.

2 - Expériences réalisées sur les chiens

a - Un lot de 4 chiennes porteuses d'une fistule duodénale et pesant de 11,3 à 14,8 kg sont à jeûn depuis 24 heures.

Elles reçoivent chacune un repas de 200 g. 1 heure avant chaque expérience.

On leur administre 25 mg par kg d'Erythromycine base ou d'ester propionique par voie orale ou intraduodénale.

Des échantillons de sang sont prélevés au niveau de la veine jugulaire, et les urines recueillies au bout de 2 heures et de 6 heures.

On dose ensuite l'activité antibiotique du sérum et de l'urine.

b - 6 autres chiennes sans fistule, pesant de 9,2 à I5,6 kg, sont utilisées de manière similaire pour étudier le taux sanguin et l'excrétion urinaire, après administration orale d'Erythromycine base et d'ester propionique.

Au cours de ces deux derniers groupes d'expériences et pour effectuer une comparaison valable, les mêmes chiens sont utilisés successivement pour les 2 antibiotiques ; un intervalle minimum de 3 jours est respecté avant de recommencer l'expérience - sur un même animal -

c - Pour comparer l'absorption gastrique de la base et de l'ester, 4 autres chiennes à jeûn et présentant une ligature à la jonction gastro-duodénale reçoivent l'Erythromycine base et l'ester propionique par voie orale ; l'activité antibiotique du sérum et de l'urine est mesurée.

3 - La technique de chromatographie sur papier

est utilisée pour détecter la présence d'antibiotique dans l'urine des chiens recevant du propionyl-érythromycine par voie orale, et dans le sérum la bile et l'urine des rats recevant le même antibiotique per os.

Pour compléter cette étude, 2 autres chiens pesant respectivement I0,2 et I0,9 kg reçoivent une dose de I0 mg par kg de propionyl-érythromycine par voie intraveineuse : on prélève des échantillons de sang veineux

au bout de 5 minutes, et d'urine au bout d'une heure, dans lesquels on recherche la présence de l'antibiotique par cette méthode.

4 - La détermination de l'activité antibiotique des différents échantillons envisagés se fait par une méthode microbiologique :

Le sérum et la lymphe sont utilisés sans dilution préalable, l'urine et la bile doivent ^etre convenablement dilués dans du sérum physiologique.

On apère par comparaison avec un échantillon standard d'Erythromycine base.

5 - L'effet du propionyl-érythromycine sur la pression artérielle, la respiration, la motricité intestinale et l'électrocardiogramme :

est étudié sur des chiens anesthésiés au Phénobarbital de sodium par voie intraveineuse.

Une canule est placée dans la carotide pour déterminer la pression artérielle.

Les mouvements respiratoires sont enregistrés au moyen d'une canule fixée dans la trachée et la motricité intestinale par un ballon placé dans le duodénum.

Des électrocardiogrammes sont aussi pratiqués.

L'administration de l'antibiotique se fait par voie intra-veineuse ou intra-duodénale.

II - RESULTATS

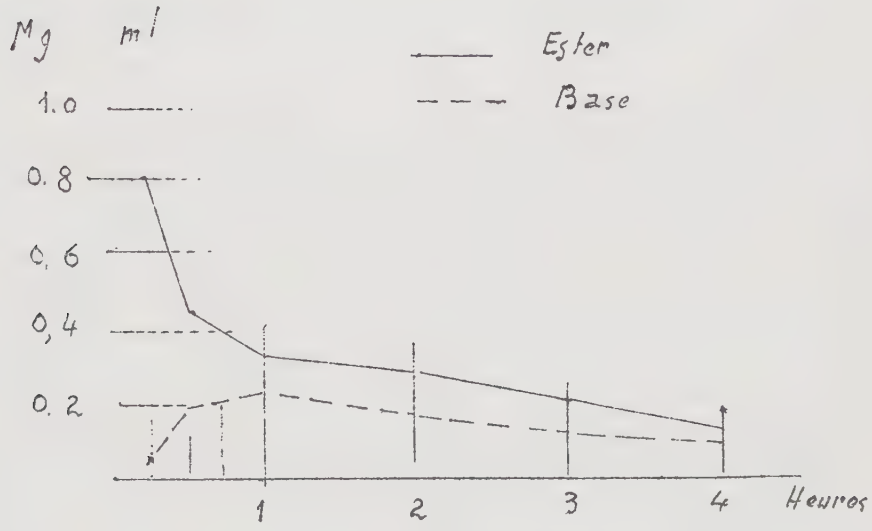
Dans une 2è partie examinons les résultats obtenus par LEE et ses collaborateurs (Antibiotics Annual 1958-59 , p. 358).

1 - Résultats concernant l'étude de l'ABSORPTION des 2 antibiotiques :

A - Chez le rat :

a - Les concentrations sanguines d'Erythromycine obtenues avec l'ester propionique sont plus élevées que celles produites par la même dose d'Erythromycine base.

Ce fait est illustré par la courbe suivante :



b - Chez des rats présentant une ligature de l'estomac, l'administration par voie orale d'Erythromycine base ou d'ester propionique conduit à des taux sanguins décelables au bout de 30 et de 90 minutes ;

Les deux antibiotiques sont donc faiblement absorbés au niveau de l'estomac chez ces animaux.

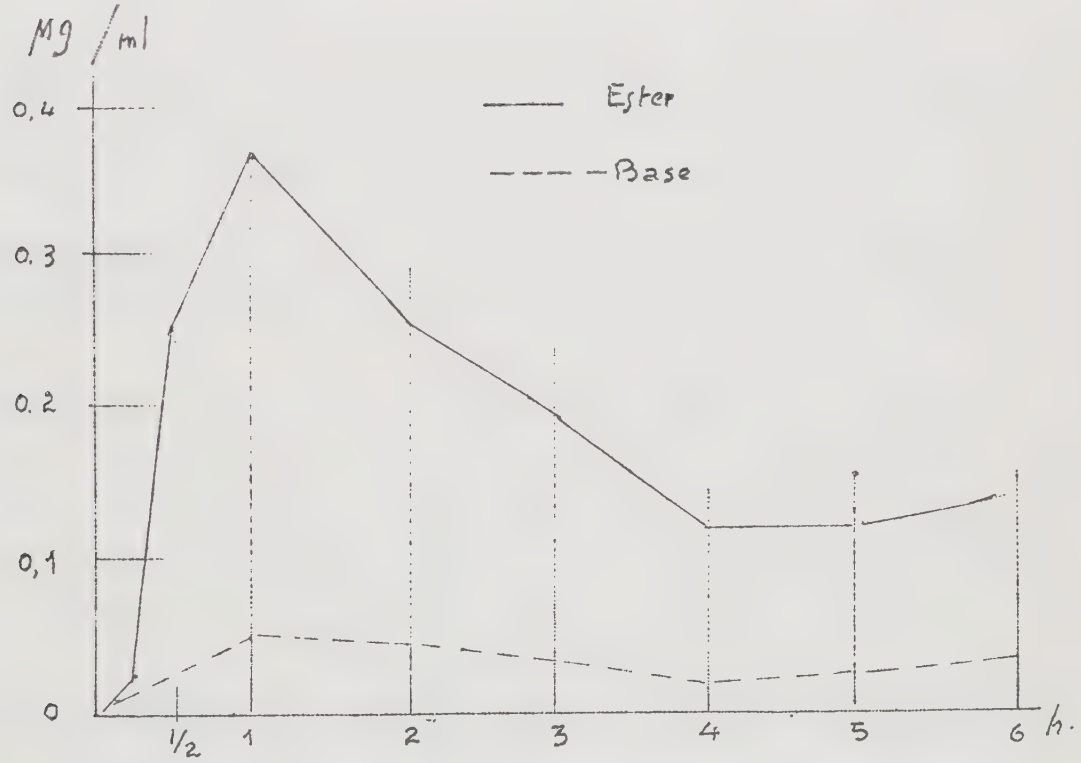
c - Pour illustrer l'absorption intestinale du propionyl-érythromycine chez le rat, LEE et ses collaborateurs ont réalisé l'expérience suivante :

Des rats pesant 175 g reçoivent une dose de 100 mg de l'antibiotique par voie intraduodénale ; ils sont décapités au bout d'une heure et le sérum analysé. On constate qu'une grande partie de l'activité est due au propionyl-erythromycine ; seule une petite quantité d'érythromycine base est retrouvée.

B - Chez le chien :

a - Chez le chien au contraire l'érythromycine base produit des concentrations sanguines plus élevées que l'ester propionique, après administration orale.

Ceci est mis en évidence sur les courbes ci-dessous :



b - L'administration intraduodénale de la même dose des 2 antibioques aux mêmes chiens, produit des taux sanguins plus élevés que l'administration orale. Mais ici encore l'érythromycine base donne des concentrations sériques plus élevées que l'ester propionique.

c - Pour étudier l'absorption gastrique des 2 antibiotiques on a utilisé des chiens présentant une ligature de l'estomac.

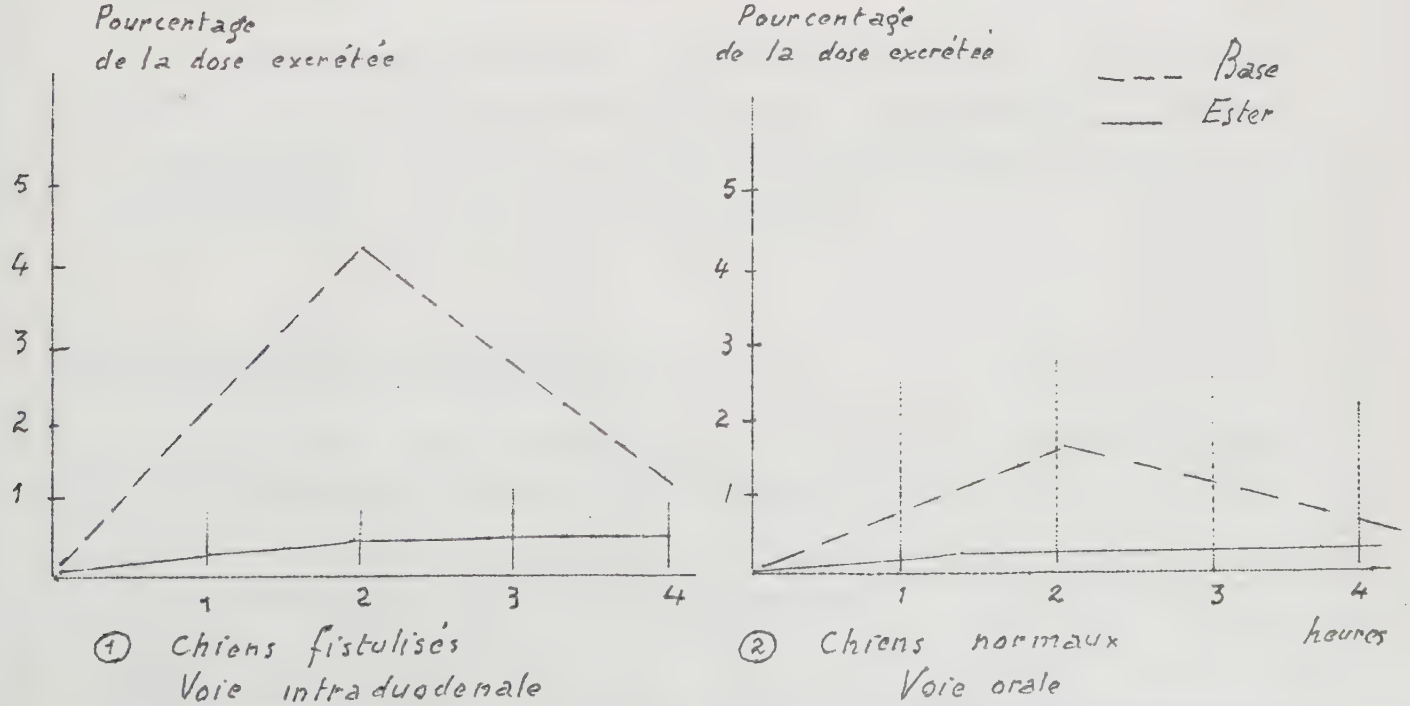
On a ainsi constaté la présence de quantités significatives d'antibiotique dans le sérum et l'urine des animaux en expérience après administration d'Erythromycine base ; par contre on n'a pas noté d'activité antibiotique dans le sérum et l'urine de ceux qui ont reçu l'ester propionique.

Chez le chien l'absorption gastrique est donc faible pour l'Erythromycine base et nulle pour l'ester.

2 - Etude de l'excrétion urinaire

Les résultats de l'étude de l'excrétion urinaire de l'érythromycine (Travaux de LEE, ANDERSON, HENDERSON, WORTH & HARRUS) peuvent être résumés par les courbes ci-dessous.

Les expériences ont été réalisées sur des chiens normaux, et des chiens présentant une fistule duodénale.



Courbes reflétant l'excrétion urinaire de l'erythromycine base et de l'ester propionique

Deux faits sont mis en évidence par l'examen de ces courbes :

a - L'excrétion urinaire d'Erythromycine chez le chien est beaucoup moins importante après l'administration orale ou intraduodénale de propionyl-érythromycine.

b - Avec l'Erythromycine, l'excrétion urinaire est beaucoup plus élevée après administration intraduodénale qu'après administration orale, ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants :

Excrétion urinaire moyenne en 6 heures après administration d'Erythromycine base :

- 2,25% de la dose si la voie orale est utilisée
- 5,28% si la voie intraduodénale est utilisée.

De plus, l'analyse de l'urine de chiens recevant du propionate , par les techniques de chromatographie sur papier, ne met pas en évidence la présence de cet antibiotique ; seule de l'érythromycine base est retrouvée ; Cependant, à la fois l'ester propionique et la base sont présents dans le sérum et l'urine des chiens recevant le propionate par voie intraveineuse.

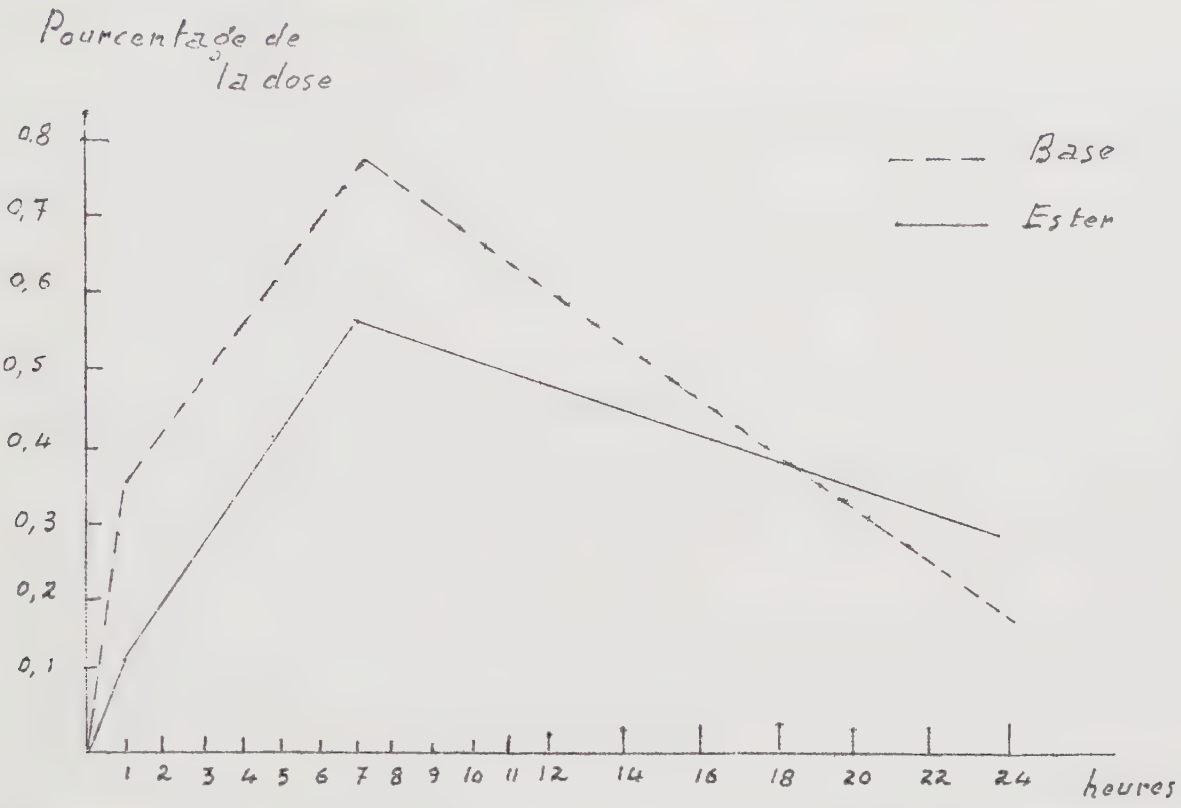
Le propionyl-érythromycine est donc hydrolysé dans le tractus digestif et c'est le produit de cette hydrolyse : l'Erythromycine, qui est ensuite absorbé . Mais s'il est injecté directement dans le sang, seule une partie de cet antibiotique est hydrolysée.

3 - Etude de l'EXCRETION BILIAIRE

Cette étude a été réalisée par LEE et ses collaborateurs et rapportée dans les Antibiotics Annual 1958-59, p. 360.

L'animal d'expérience utilisé est le rat.

A - L'excrétion biliaire au cours des 24 heures suivant l'administration d'Erythromycine base et d'ester propionique par voie orale chez le rat, peut être figurée par les courbes ci-dessous ;



Excrétion biliaire chez le rat après administration orale d'Erythromycine base et d'ester-propionique.

B - Si l'administration de 2 préparations de fait par voie intraduodénale, on constate qu'en moyenne, 9,7% de la dose d'Erythromycine base administré est excrétée par la bile en 2 heures, et seulement 0,75% de la dose s'il s'agit de propionyl-érythromycine.

Il découle de ces deux séries d'expériences, les mêmes conclusions que pour l'excrétion urinaire.

a - L'excrétion biliaire se fait à un degré bien moindre pour l'ester que pour la base ; cette excrétion biliaire lente et faible contribue à la production de concentrations sanguines élevées avec l'ester.

b - Cette excrétion est beaucoup plus importante après administration des 2 antibiotiques par voie intraduodénale que par voie orale ce qui indique que le lieu principal de leur absorption est l'intestin.

De plus, les techniques de chromatographie sur papier permettent de déceler la présence à la fois d'ester propionique et d'érythromycine base dans l'urine et la bile des rats ayant reçu l'ester par voie orale ou intraduodénale. (Contrairement aux expériences précédentes réalisées sur des chiens).

4 - Concentration du propionyl érythromycine dans la lymphe :

LEE et ses collaborateurs déterminent la concentration en érythromycine de la lymphe chez 2 rats, 2 heures après l'administration intraduodénale de propionyl-érythromycine .

Les concentrations en érythromycine de la lymphe de ces 2 rats sont respectivement : 0,70 et 0,95 µg/ml.

- Les concentrations sériques correspondantes sont :
1 et I,I5 µg/mg.

5 - Pharmacodynamie :

Des doses importantes (20 mg par kg) de propionyl-érythromycine administrées par voie intraveineuse ou intraduodénale à des chiens anesthésiés produisent :

a - une chute faible et transitoire de la pression artérielle,
b - une accélération du rythme respiratoire,
c - une stimulation de la motricité intestinale,
d -aucune altération significative de l'électrocardiogramme.

Les doses utilisées dans cette expérience sont égales à 8 ou I5 fois la dose thérapeutique employée habituellement chez l'Homme.

III - CONCLUSIONS

Au terme de cette étude du métabolisme du propionyl-érythromycine, plusieurs questions se posent :

1 - Y-a-t-il hydrolyse de la molécule dans l'organisme ?

A - Chez le rat la présence de propionyl-érythromycine dans l'urine, la bile et le sérum, après administration orale ou intraduodénale, est mise en évidence par les techniques de chromatographie sur papier

Chez l'homme, les travaux de GRIFFITH (Antibiotics Annual 1958 - 59, p. 372) montrent que 80% de l'Erythromycine excrétée, l'est sous forme d'ester propionique après administration orale de cet antibiotique.

Il semble donc qu'au moins une partie du propionyl-érythromycine soit absorbée au niveau du tractus digestif sans hydrolyse préalable.

B - Cependant une certaine quantité d'ester propionique est aussi hydrolysée dans l'organisme des rats, ainsi que le montrent les travaux de LEE.

Mais ces études ne permettent pas de savoir si cette hydrolyse a lieu dans le tractus gastro-intestinal, si l'ester propionique est absorbé tel quel et hydrolysé ensuite, ou si les 2 processus coexistent.

C - Après administration orale ou intraduodénale de propionyl-érythromycine chez le chien, on ne retrouve dans l'urine ou le sérum que de l'érythromycine base ; il semble donc que l'ester propionique soit hydrolysé dans le tractus digestif ; et c'est l'érythromycine, produit de cette hydrolyse, qui est ensuite absorbée.

A noter cependant que si l'ester-propionique est administré par voie intraveineuse, on retrouve dans l'urine et le sérum du chien de l'érythromycine base et du propionyl-érythromycine. Seule une partie de cet antibiotique est donc hydrolysée, s'il est injecté directement dans le sang.

2 - Lieu d'absorption :

A - L'absorption gastrique est peu importante :

a - L'érythromycine base et son dérivé propionique sont tous deux faiblement absorbés chez le rat présentant une ligature de l'estomac.

b - Chez le chien dans les mêmes conditions, il n'apparait pas de traces décelables d'ester-propionique dans l'urine ou le sérum, donc seule l'érythromycine base est facilement absorbée au niveau de l'estomac du chien.

B - Le principal lieu d'absorption est l'intestin pour les 2 antibiotiques ;

Ce fait est clairement mis en évidence :

a - Par l'étude de l'excrétion biliaire (voir II 3°).

Celle-ci est en effet beaucoup plus importante après administration des 2 antibiotiques par voie intraduodénale que par voie orale.

b - Par l'étude des taux sanguins obtenus chez le chien avec l'ester propionique ou l'Erythromycine base (voir II I° B), toujours plus élevés après administration par voie intraduodénale que par voie orale.

C - Le propionyl-érythromycine produit des concentrations plus élevées que la base chez l'Homme, ainsi que l'a montré GRIFFITH. Ceci a aussi été mis en évidence chez le rat par les travaux de LEE (voir chapitre II - I A).

Mais l'étude de l'excrétion biliaire, réalisée chez le rat, montre qu'elle se fait à un degré bien moindre pour l'ester que pour la base ce qui explique la production de concentrations sanguines plus élevées avec l'ester.

Cette hypothèse s'applique aussi aux observations faites par GRIFFITH chez l'Homme.

Enfin , les taux sanguins relativement peu élevés obtenus avec l'ester propionique chez le chien, semblent dus à une incapacité de ces animaux à absorber l'ester tel quel.

/ ETUDE DE LA TOXICITE DU PROPIONYL-ERYTHROMYCINE /

Le propionyl-érythromycine permet d'obtenir des concentrations sanguines supérieures à celles de la base dans les mêmes conditions d'administration ; il n'aura cependant un intérêt thérapeutique que si sa toxicité est faible.

L'étude de la toxicité aigue et chronique du propionyl-érythromycine a été réalisée par les travaux de LEE, ANDERSON, HENDERSON, WORTH & HARRIS (Antibiotics Annual 1958-59 p. 354).

Avant d'examiner les résultats de ces travaux, résumons les techniques d'expérimentation utilisées par ces auteurs.

I - TECHNIQUES D'EXPERIMENTATION

1 - Etude de la toxicité aiguë:

a - Des doses connues et variées de propionyl-érythromycine sont administrées le matin à jeûn, par injection sous-cutanée ou tubage gastrique à 2 lots d'animaux, constitués l'un de 160 souris albinos pesant de 14 à 18 g l'autre de 60 rats albinos pesant de 80 à 120 g.

b - Des doses uniques d'ester propionique sont administrées sous forme de capsules à 1 lot de 11 chiens.

Tous ces animaux sont ensuite observés pendant une semaine et les cas de morts enregistrés.

2 - Etude de la toxicité chronique :

a - Le propionyl-érythromycine est administré à des rats inclu dans leur nourriture.

48 rats albinos pesant de 80 à 100 g sont utilisés ; ils sont divisés en 4 groupes de 12 recevant une nourriture contenant respectivement : 0 - 0,05 - 0,1 et 0,2% d'antibiotique.

La nourriture et l'eau sont donnés à volonté et la quantité quotidienne de nourriture absorbée est notée.

b - Dans une 2è série d'expériences, 11 chiens reçoivent 2 fois par jour une capsule de 270 mg de propionyl-érythromycine ; on étudie chez eux l'apparition de réactions secondaires.

Des échantillons de sang et d'urine sont prélevés à cet effet 2 fois par semaine pour différentes analyses.

24 rats et 6 chiens ont été sacrifiés après 2 mois et soumis à des études histo-pathologiques.

II - RESULTATS OBSERVES

1 - La toxicité aiguë du propionyl -érythromycine est très faible.

a - La DL 50 n'a pu être déterminée que chez la souris.

Elle est en g par kg de poids égale à 2,87 + 0,15

Après des doses importantes les souris ne présentent aucun trouble pendant une période de I à 2 heures, après quoi, quelques animaux deviennent légèrement ataxiques, parfois des mouvements convulsifs apparaissent et la mort survient habituellement en 72 heures.

b - Chez le rat, on observe après administration orale de l'Antibiotique des symptômes identiques, mais moins prononcés ; aucun cas de mort n'est noté.

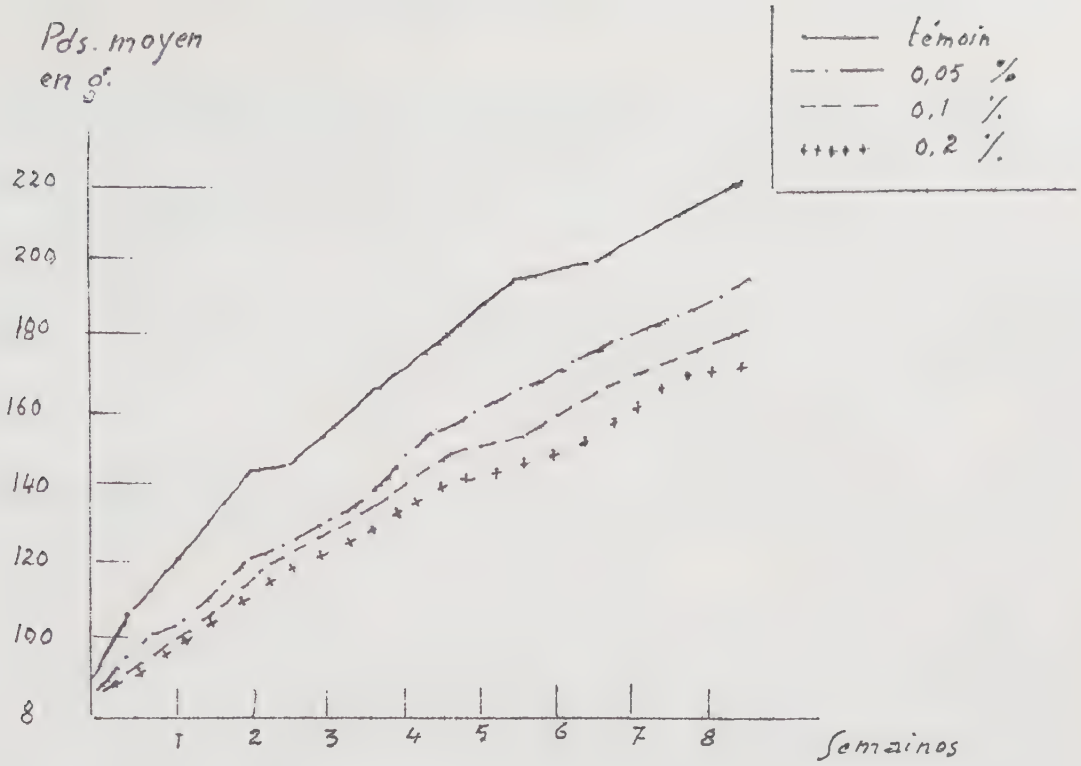
c - Enfin chez le chien, l'administration d'une dose de 50 à I00 mg par kg de propionyl-érythromycine entraine des vomissements ; ce fait empêche la détermination de la dose mortelle chez ces animaux.

Pour une dose de 25 mg par kg les vomissements ne surviennent que dans un cas sur 3, et pour une dose de I0 mg par kg ne se produisent plus.

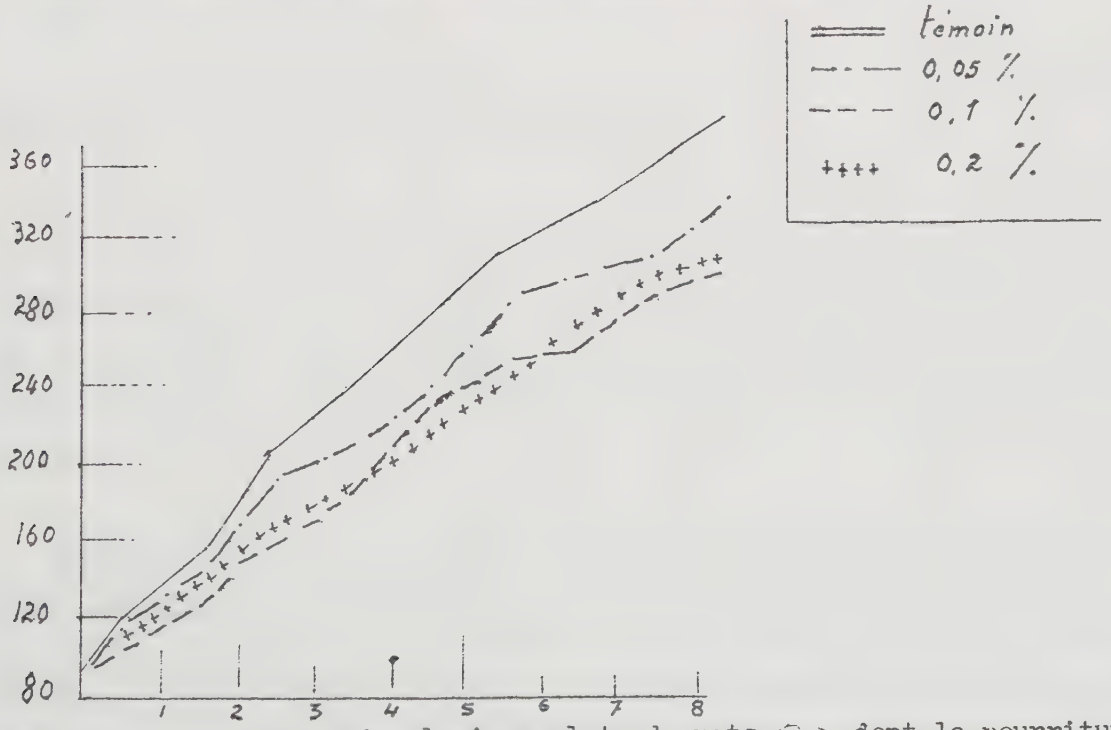
2 - Toxicité chronique :

Les résultats peuvent être résumés par les courbes de poids des différents lots d'animaux étudiés : (voir figures ci-après).

Il résulte de l'examen de ces deux courbes que les rats dont la nourriture contient 0,05 à 0,2% d'ester propionique grossissent moins rapidement que les animaux témoins ; mais on a noté une diminution de la quantité quotidienne de nourriture absorbée par les rats recevant l'antibiotique, due à une altération du goût des aliments; ce fait explique les variations constatées dans les courbes de poids.



Courbe de croissance de plusieurs lots de rats ♀ dont la nourriture contient un pourcentage varié d'ester propionique.



Courbe de croissance de plusieurs lots de rats ♂ dont la nourriture contient un pourcentage varié d'ester propionique

Après 2 mois , la moitié des rats de chaque lot a été sacrifiée.

L'examen macroscopique et microscopique des différents organes (coeur, poumon, foie, rate, reins, tractus gastro-intestinal - thymus - thyroïde pancréas et glandes surrénales) ne montre rien d'anormal.

Dans la 2è série d'expériences, 11 chiens dont 6 mâles et 5 femelles ont reçu une dose quotidienne de 540 mg de propionyl-érythromycine en 2 prises. Après 58 jours, 3 mâles et 3 femelles ont été sacrifiés.

L'examen histologique des différents organes s'est révélé normal pour tous les animaux.

Tous les autres examens pratiqués : numération - Formule sanguine taux d'hémoglobine, taux d'hématocrite, temps de coagulation, étude de la rétraction du caillot, taux de glycémie, d'urée sanguine myélogramme sont également normaux.

III- CONCLUSION

Les travaux de LEE et ses collaborateurs mettent en évidence la très faible toxicité du propionyl-érythromycine ;

En effet, des rats recevant des doses de 50 à 200 mg par kg et par jour d'ester propionique dans leur nourriture , ne montrent après 2 mois qu'un qu'un certain retard de croissance, sans aucune altération viscérale ou hématopoïétique ; et des chiens tolèrent pendant 2 mois des doses de 40 à 50 mg par kg et par jour de propionyl-érythromycine sans présenter aucun trouble.

Cette très faible toxicité du propionyl-érythromycine a été observée aussi chez l'Homme par GRIFFITH : des malades recevant 500 mg de propionyl-érythromycine toutes les 6 heures pendant 2 à 4 semaines ne présentent aucune modification de la formule sanguine, du taux d'urée sanguine, de la transaminase de la bilirubine et du test au thymol.

LAURYL SULFATE DE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

STEPHENS C.V. CONINE J.W., MURPHY H.W. (J.Am. Pharm. Ass. 48, 620, Nov.59) ont décrit la préparation d'un nouveau composé de l'érythromycine le Lauryl sulfate de propionyl-erythromycine.

I - PREPARATION DE CE DERIVE

Par estérification de l'érythromycine suivie d'une réaction de double décomposition avec le Lauryl sulfate de sodium.

L'acidité gastrique n'étant pas assez forte pour déplacer le radical acide du sel d'un acide fort (l'acide lauryl sulfurique, ce dérivé n'est pas détruit par le suc gastrique quand il est administré avec des aliments Le propionyl-érythromycine au contraire est détruit en milieu acide et beaucoup mieux absorbé après administration à jeûn.

II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE

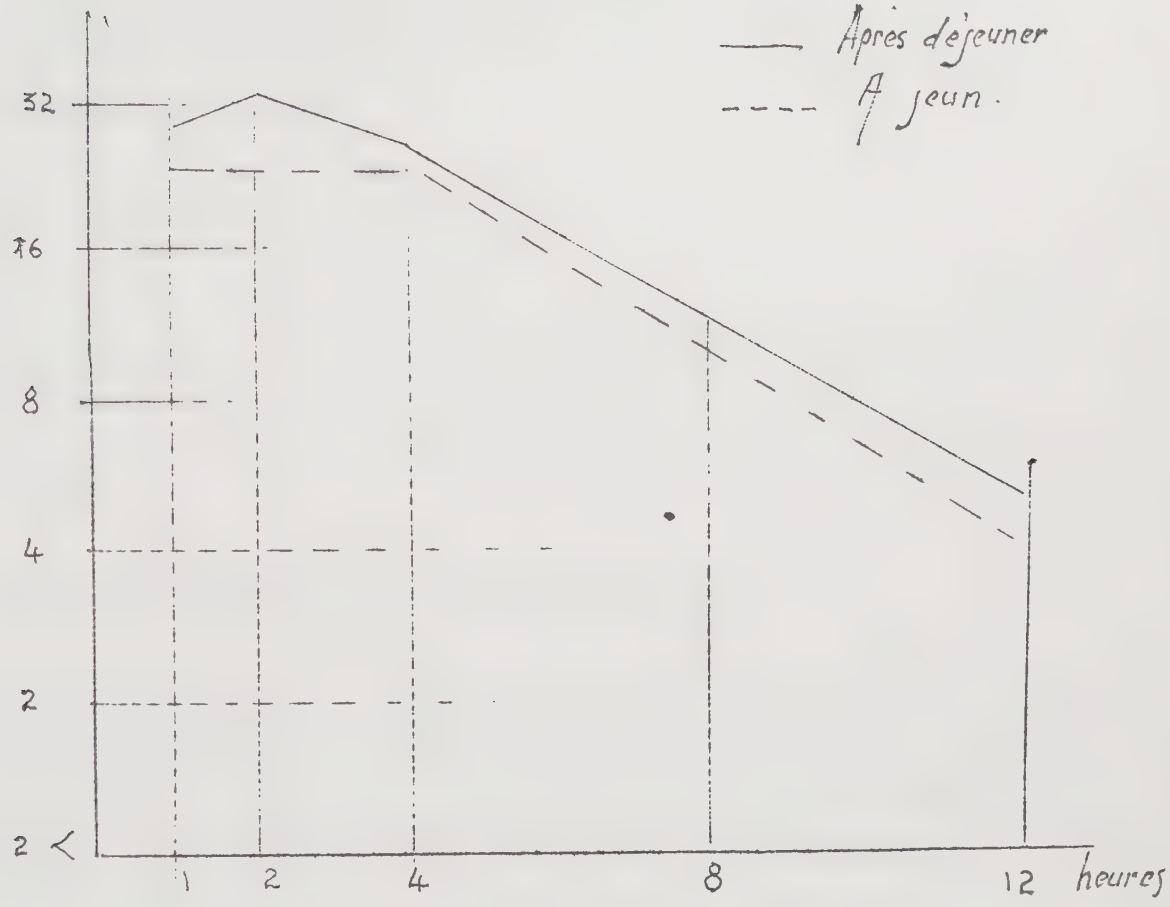
1 - Etude des taux sanguins :
(Etude de Hirsch HA, Pryles CV & Finland M (Am. J. Sci. 239, I98-202, Feb. 60).

A - Influence d'un repas sur l'absorption du lauryl sulfate de propionyl érythromycine.

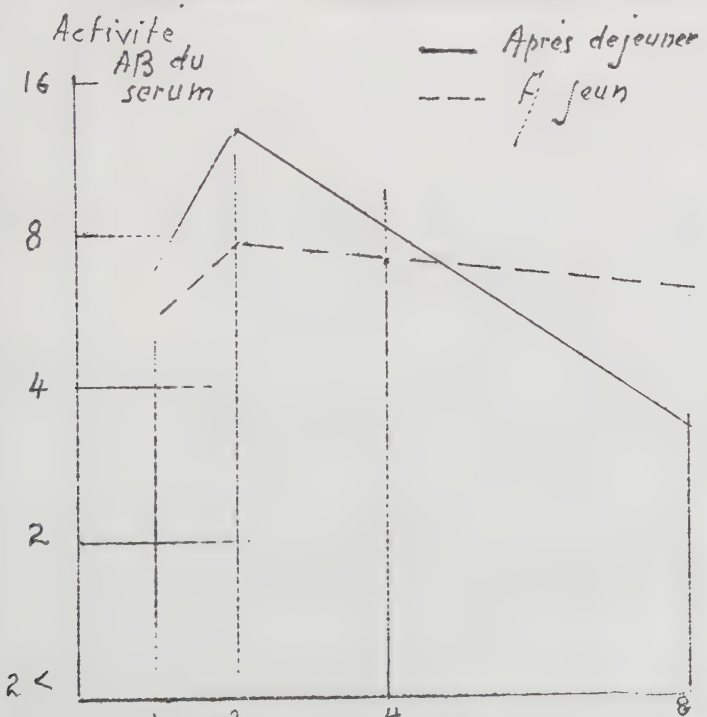
Méthodes d'études : 3 groupes de sujets sont utilisés :
- 8 adultes reçoivent 500 mg de lauryl sulfate
- 2 groupes de 6 enfants, l'un de 2-3 ans , l'autre de 8-9 ans, reçoivent I0 mg par kg de lauryl sulfate.

d'abord à jeûn, et 4 jours plus tard, même dose immédiatement après le petit déjeuner.

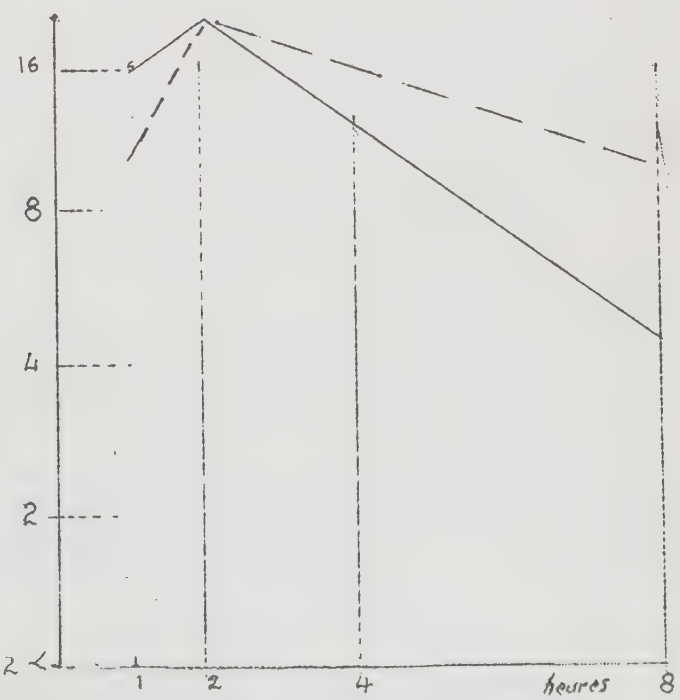
Résultats : Il sont résumés par les courbes suivantes :



Courbes 1 : Groupe de 8 adultes Poids moyen 82 kg - dose = 500 mg.



Courbe 2 :Groupe de 6 enfants (8-9 ans) Dose 10 mg/kg



Courbe 3 : groupe de 6 enfants (2-3 ans) Dose 10 mg/kg

Conclusion :

Sur les 3 courbes les concentrations sanguines sont sensiblement les mêmes, que le médicament soit administré à jeûn ou après déjeuner ; le repas n'a donc aucune influence sur l'absorption de ce nouveau dérivé de l'érythromycine.

B - Comparaison avec le propionyl-érythromycine en capsules :

Expériences : Il est intéressant de comparer les taux sanguins obtenus chez l'adulte après administration d'une dose unique de 500 mg de lauryl sulfate en suspension et d'une même dose d'ester propionique en capsule. L'expérience est effectuée après déjeuner, puis à jeûn.

Résultats : sont résumés par le tableau suivant :

Forme du Propionate d'E.	Relation avec le petit déjeuner	Pic de concentration	Activité AB totale dans les I2ères heures (staphylo 209 P)
A Suspension	à jeûn	4,6 ± 0,6	40,4 ± 8,5
B Suspension	après	4,9 ± 0,3	44,9 ± 5,3
C Capsule	à jeûn	4,2 ± 0,8	3I,4 ± I0,3
D Capsule	après	2,3 ± 0,6	II,I ± 4,9

Conclusion : Le repas n'a aucun effet sur l'absorption de la suspension de lauryl sulfate, son influence est au contraire marquée pour le propionyl-érythromycine en capsule.

C - Comparaison avec l'éthyl carbonate dous forme de suspension (Travaux de GRIFFITH - Ant. Med. 7 mai 60)

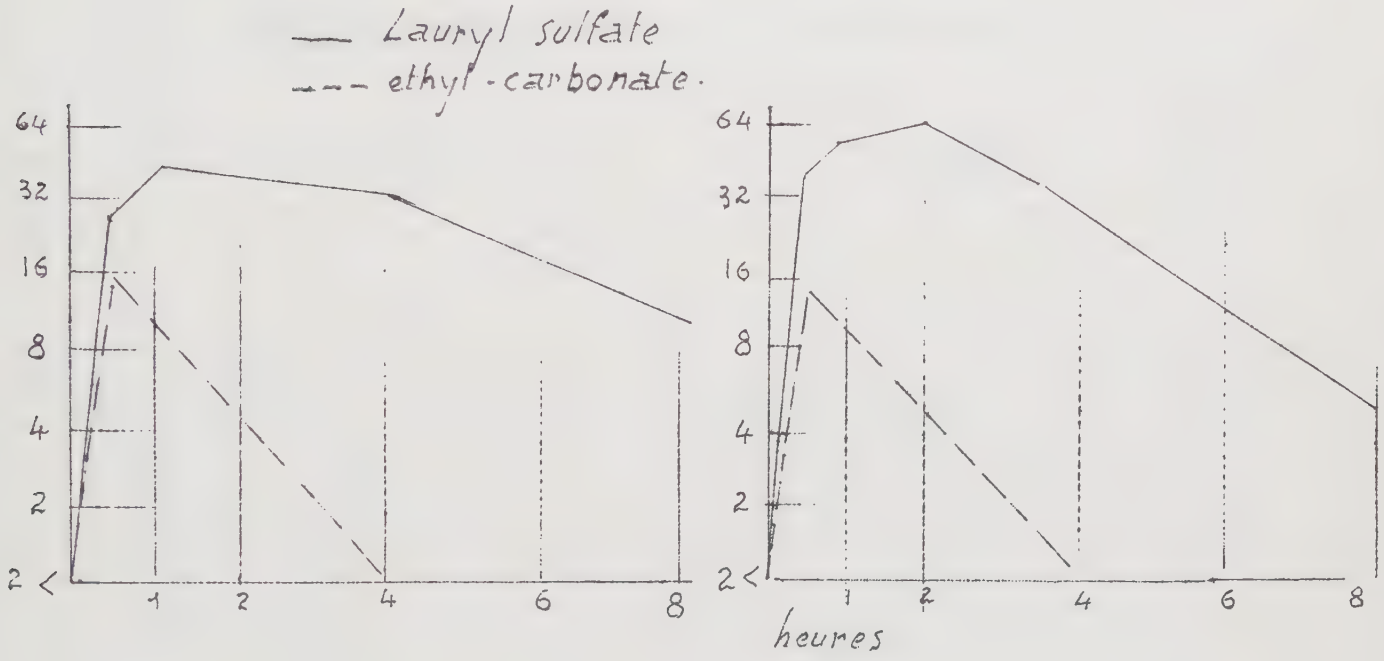
Méthodes d'étude : I2 adultes normaux reçoivent une dose unique de 250 mg de lauryl sulfate et 250 mg d'éthyl carbonate.

1 - après déjeuner,

2 - à jeun

les concentrations sanguines sont déterminées.

Résultats : Ils sont résumés par les tableaux suivants :



Courbe 1 : A Jeûn

Courbes 2 : après déjeuner

Conclusion : Le lauryl sulfate produit donc des taux sanguins 2 à 3 fois plus élevés que l'éthyl carbonate. En raison de sa très faible solubilité dans l'eau, il a été préparé sous forme d'une suspension aqueuse très agréable au goût, ce qui lui permet de remplacer la suspension d'éthyl carbonate en pédiatrie.

D - REICHELDER FER et ses collaborateurs (Ant. Ann. 7, 899-903) ont essayé de déterminer la dose optima de ce dérivé, donnant des concentrations sanguines satisfaisantes chez l'enfant.

Méthodes d'étude : IO enfants entre 7 mois et 7 ans reçoivent des doses variables de lauryl sulfate:

- 2 une dose unique de IO mg/kg

-4 une dose unique de 5 mg/kg

-4 une dose unique de 2,5 mg/kg

1 - à jeûn

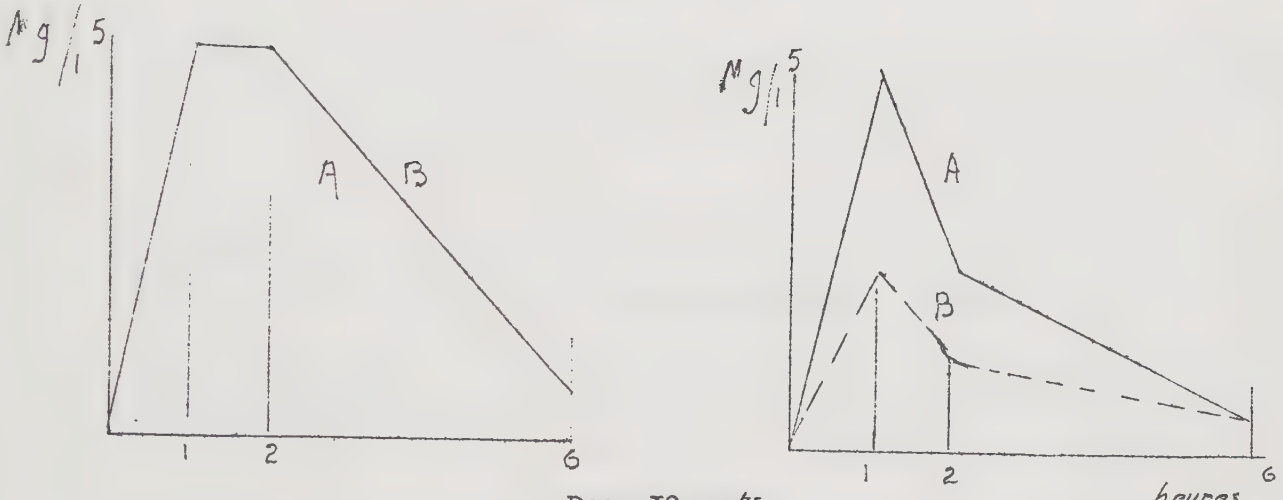
2 - après déjeuner

les concentrations sanguines sont mesurées.

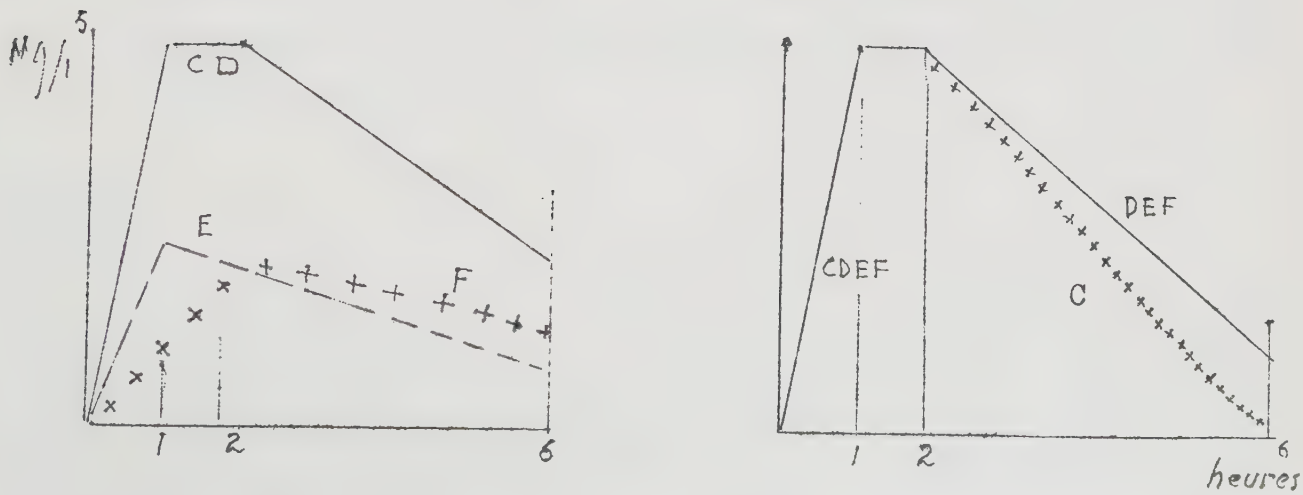
Résultats : sont résumés par lestableaux suivants :

Après déjeuner

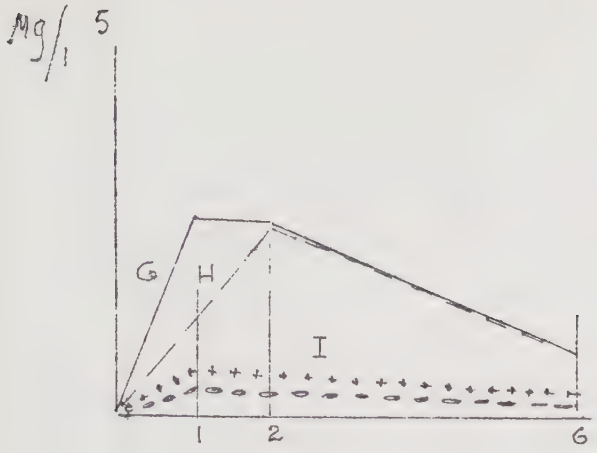
A jeûn

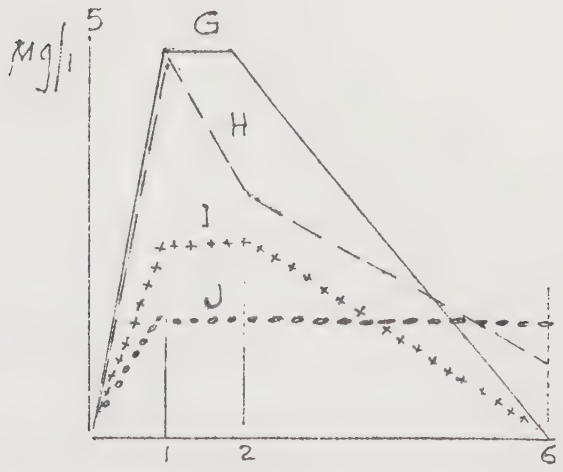


Dose IO mg/Kg



Dose 5 mg/kg





Dose 2,5 mg/kg

En résumé, les concentrations sanguines obtenues avec le lauryl sulfate sont élevées et restent les mêmes que le sujet soit à jeûn ou en période digestive.

1 - L'absorption de ce dérivé s'effectue chez le rat principalement au niveau de l'intestin et son excrétion biliaire est très faible.

3 - Toxicité aiguë : La DL 50 après administration orale chez le rat est supérieure à 6,45 g/kg.

4 - La toxicité chronique a été étudiée chez le rat et le chien ; la courbe de croissance de ces animaux reste normale après absorption d'une dose quotidienne d'environ 50 mg/kg ; aucune altération viscérale ou hématopoïétique n'est noté.

oOo

CHAPITRE III

B A C T E R I O L O G I E

I - L'ETUDE DE L'ACTIVITE IN VITRO

A mis en évidence l'identité quasi absolue du spectre bactérien de l'érythromycine et de son ester propionique.

Cette étude est résumée dans le tableau suivant emprunté à WOLFE et cité par GRIFFITH (Antibiotic Annuals 58-59 p. 364)

Germe	Concentration inhibitrice minimale en µg/cc	
	Erythromycine	Propionate d'érythromycine
Staphylococcus aureus 209P	0,2	0,2
Staphylococcus aureus H408	0,39	0,39
Staphylococcus aureus H435	0,39	0,39
Staphylococcus albus H24IA	0,78	0,78
Diplococcus pneumoniae	0,025	0,025
Streptococcus pyogènes C203	0,0I25	0,0I25
Klebsiella pneumoniae	3,I3	3,I3
Shigella para-dysenteriae	6,25	6,25
Brucella bronchiseptica	3,I3	3,I3
Vibris metschnikovii	0,39	0,2
Proteus vulgaris	I00	I00
Escherichia coli	50	25
Pseudomonas acruginosa	50	50
Arcobacter acrogènes	I00	50
Alkaligènes foecalis	50	50

II - ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

A concentration moléculaire égale l'erythromycine base et son ester propionique ont la même activité anti-bactérienne, ainsi qu'en témoigne l'étude de CALESNICK (Ant. Ann. 59-60 p. 819).

Méthode d'étude :

Chez 84 malades atteints d'infections variées, il isole le germe en cause et détermine sa sensibilité à l'érythromycine.

Germe en cause	Cultures		Sensibilité in vitro à l'érythromycine
	Nombre	%	
Streptocoque α hémolytique	33	27,2	96,3
Streptocoque β hémolytique	31	26,6	76,5
Staphylocoque doré	22	18,2	88,9
Neisseria catarrhalis	12	9,9	41,7
Staphylo albus	7	5,8	85,7
Staphylo citreus	4	3,3	75,0
Staphylo coagulase (-)	4	3,3	100,0
Escherichio coli	1	< 1,0	0,0
Hem. influenzae	1	< 1,0	100,0
Klebsiella pneumoniae	1	< 1,0	100,0
Pneumococcus	1	< 1,0	100,0
Proteus vulgaris	1	< 1,0	0,0
Pseudomonas aeruginosa	1	< 1,0	0,0

Le propionyl-érythromycine est administré seulement aux malades dont le germe est sensible à l'érythromycine.

Résultats :

Dans 92,8% des cas, la guérison complète est obtenue en 2 ou 3 jours. 6 échecs ont été observés ; mais des études ultérieures ont révélé que ces 6 malades étaient des"porteurs de germes", 3 d'entre eux ayant présenté une pharyngite virale, 2 une mononucléose infectieuse et le dernier une rougeole.

III - SPECTRE BACTERIEN DU PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

L'ester-propionique agit sur les mêmes germes que l'érythromycine base, son spectre bactérien peut donc se déduire de celui de la base qui comprend les germes suivants :

- Cocci : . Streptocoque hémolytique
  . Streptocoque foecalis (entérocoque)
  . Streptocoque viridans
  . Pneumocoque
  . Staphylocoque
  . Gonocoque
  . Méningocoque.

- Corynebactérium diphteriae
- Listerella monocytogènes
- Érysipelothrix ; bacille du rouget de porc.
- Bacillus :. Bacillus anthracis
  . Bacillus subtilis
- Plectridium : Bacille tétanique
- Clostridiales : . vibrion septique
  . clostridium histolyticum
  . clostridium feberi
  . welchia perfringens
  . bacille de botulisme
- Brucella : . brucella melitensis
  . brucella abortus suis

- Actinomyces : Actinomyces israeli

- Spirochetes : . Spirocheto novyi
. Tréponème.

Conclusion :

L'altération de la molécule par addition du radical propionique ne produit aucun changement apparent dans le spectre ou l'action de l'érythromycine.

oOo

CHAPITRE IV

APPLICATIONS CLINIQUES DU PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

Les statistiques américaines de :

- GRIFFITH
- PERRY, HALL et KIRBY
- SMITH et SODERSTROM
- CRONK et NAUMANN
- SEIFTEL
- BLOUGH et HALL
- RILEY, ABBOTT et LONG
- ISENBERG, KARELITZ SMULEWICZ
- SALITSKY et GEIGER
- MARMELL, MORTON et PRIGOT
- REICHELDERFER, BAIRD et OSSOWSKY

et les travaux français de :

- HENNEQUET et MELEKIAN
- MARSON et AZERAD
- THIERS, PELLOUX et RONDELET
- LESOBRE, KAUFMAN
- SUREAU, BERROD et BOURICHON
- MASPETIOL, PAYCHERE , SEMETTE

ont servi de base à l'étude des applications cliniques du propionyl-érythromycine.

Nous envisagerons successivement les résultats obtenus par ces auteurs dans les différentes affections en les classant comme suit :

- Infections bronchopulmonaires
- Infections otorhinopharyngées
- Infections génito-urinaires
- Infections intestinales

- Maladies infectieuses
- Infections cutanées
- Collections suppurées
- Infections diverses
- Protection anti-infectieuse des opérés.

INFECTIONS BRONCHO-PULMONAIRES

I - BRONCHOPNEUMOPATHIES AIGUES

1 - Bronchites, pneumonies, bronchopneumonies ont été traitées par le propionyl-érythromycine ; les résultats obtenus peuvent se résumer par les tableaux suivants :

A - Pneumonies

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Settel	11	indéterminé	11		
Smith et Soderstrom	3	(Staphylodoré 2 (Pseud.aeruginosa I	3		
Perry, Hall & Kirby	17	(Dipl.pneumoniae 13 (indéterminé 4	12	4	1
Cronk & Naumann	16	(Strepto hémolyt. 2 (Pneumocoque 1 (Hém. influenzae 2	14		
Hennequet & Mélekian	3	indéterminé	3		
Blough & Hall	6	indéterminé	5		1
Riley, Abbott Long	4	staphylo	3	1	
Reichelderfer-Baird Ossofsky	9	(staphylo doré 3 (dipl.pneumoniae3 (Strepto.& hémoly.3	4	3	2
Isenberg-Karelitz	8	indéterminé	8		
Total	77		63	8	6

Au total : sur 77 cas observés

- 63 bons résultats
- 8 résultats moyens
- 6 échecs.

B - Broncho-pneumonies

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Settel	5	indéterminé	5		
Hennequet et Melekian	3	indéterminé	2	1	
Reichelderfer, Baird, Ossofsky	9	Dipl.pneumoniae 4 Staphylo doré 3 Indéterminé 2	6	2	I
Blough & Hall	20	Indéterminé	20		
Total	37		33	3	I

C - Bronchite

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Settel	3I	Indéterminé	3I		
Smith et Soderstrom	6	Staphylo doré 2 Strepto β hémolyt. 1 Flore banale 3	6		
Hennequet et Melekian	I0	indéterminé	5	2	3
Isenberg-Korelitz	1	indéterminé	1		
Total	48		43	2	3

Sur 37 cas de broncho-pneumonie :

- 33 bons résultats
- 3 résultats moyens
- 1 échecs

Sur 48 cas de bronchite :

- 43 bons résultats
- 2 résultats moyens
- 3 échecs.

Remarques :

Les observations publiées par REICHELDERFER, BAIRD, OSSOFSKY portent sur :
I9 enfants de 5 mois à 7 ans, atteints de pneumonie et bronchopneumonie traités :
I0 d'entre eux par I0 mg par kg et par jour,
9 autres par 50 mg par kg et par jour
de suspension de lauryl sulfate.

De bons résultats sont notés dans I6 cas sur I9.

Deux observations méritent d'être rapportées. Il s'agit :

. d'un cas d'abcès du poumon traité pendant 28 jours par 2g/jour de propionate. On note une disparition de la température, avec diminution de la toux et de l'expectoration en 5 jours (PERRY, HALL, KIRBY).

. Un cas d'empyème franc (Dipl. pneumoniae traité par la dose importante de 4 g/jour d'ester propionique pendant 45 jours avec drainage chirurgical associé. Guérison sans aucun signe d'intolérance (BLOUGH et HALL).

II - EPISODES AIGUS AU COURS DE BRONCHOPNEUMOPATHIES CHRONIQUES

1 - SETTEL traite 4 cas de bronchite aiguë évoluant sur une bronchiectasie favorable dans 3 cas.

2 - BLOUGH et HALL 3 cas d'exacerbation aiguë de bronchite chronique, réponse favorable également dans tous les cas.

3 - MARSON et AZERAD obtiennent chez 3 malades (1 cas de DDB et 2 bronchites chroniques) de bons résultats et notent une excellente tolérance malgré une thérapeutique de longue durée.

4 - Citons quelques observations intéressantes de SMITH et SODERSTROM :

A - Un cas de pneumonie compliquant 1 carcinome bronchogénique est amélioré transitoirement par le traitement.

B - Une femme de 45 ans présentant un empyème staphylococcique, complication d'un empyème à E. coli est très améliorée après 35 jours de traitement à 2 g par jour de propionate.

C - Enfin, une femme de 29 ans atteinte d'une bronchiectasie avec sinusite fronto-maxillaire bilatérale (strepto β hémolytique) ne montre aucune amélioration après un traitement de 2 semaines.

5 - Infections à germes pyogènes ches les tuberculeux pulmonaires (travaux de LESOBRE et KAUFMAN)

Age	Germe en cause	Posologie en g/j	Durée du traitement en jours	Résultats		
				Bons	Moyens	Echecs
67	Staphylo doré Pneumocoques	1	20	I		
6I	Indéterminé	1	30		1	
56	Indéterminé	I,5	9	1		
40	Pneumocoque	I,5	9		1	
37	Indéterminé	1	I0	1		
57	Staphylocoque + Streptocoque	I,5	3			1
52	Staphylocoque	1	35	1		
5I	Staphylocoque + Streptocoque					1
Total 8				4	2	2

Tous ces malades reçoivent un traitement antituberculeux associé.

INFECTIONS OTO-RHINO-PHARYNGEES

I - ANGINES AIGUES, RHINO-PHARYNGITES, AMYGDALITES ET SINUSITES

constituent aussi d'excellentes indications du propionyl-érythromycine ; ceci peut être mis en évidence par l'examen des tableaux suivants :

1 - Angines aiguës :

	Nombre de cas observés	Résultats		
		Bons	Moyens	Echecs
MARSON et AZERAD	I5 : I0 adultes 5 enfants	I3		2
HENNEQUET et MELEKIAN	I2	I0	2	
Total	27	23	2	2

Remarque :

MARSON et AZERAD sont frappés par la rapidité d'action du médicament ; signes généraux et dysphagie régressent souvent en quelques heures.

Au total sur 27 cas observés :

- 23 bons résultats
- 2 résultats moyens
- 2 échecs

voir tableau ci-après)

2 - Rhinopharyngite

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			bons	moyens	échecs
Pharyngites :					
Smith & Soderstrom	8 I4	Staphylo doré 8 Strepto hémolytique I4	8 I4		
Griffith	2	Hém. influenzae 1 indéterminé 1	 1		1
Blough et Hall	3	Streptoβphémo. 3	3		
Isenberg-Kaulitz	44	Streptocoque	36		8
Rhino-pharyngites :					
Settel	6	indéterminé	4		2
Hennequet & Melekian	I8	indéterminé	I7	1	
Pharyngo-amygdalites :					
Riley, Abbott & Long	5	Streptocoque	3		2
Salitsky, Geiger	23	Staphylo doré 4 Streptocoque α 8 Streptocoque α' 3 Streptocoque β 8	22		1
Total	I23		I08	I	I4

Au total sur I23 cas observés :

- I08 bons résultats
- 1 résultat moyen
- I4 échecs

3 - Sinusites :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Settel	3	Indéterminé	3		
Smith & Soderstrom	3	Staphylo doré 1 Staphylo blanc I Dipl. pneumoniae I	3		
Griffith	2	Indéterminé	2		
Marson et Azerad	3	Indéterminé	3		
Caleiniek	I7	Indéterminé	I3	4	
Isenberg :					
- sinusite aiguë	3	Indéterminé	3		
- sinusite bhronique	3	Indéterminé	1	2	
Total	34		28	6	

Donc sur 34 cas observés :

- 28 bons résultats
- 6 résultats, moyens

Remarques :

MARSON et AZERAD rapportent une observation intéressante ;
Il s'agit d'une femme de 35 ans souffrant d'une sinusite frontale bilatérale depuis 1 mois I/2 ; après 48 heures de traitement à 2 g/jour de propionyl-érythromycine, l'écoulement purulent est diminué de moitié, la température normale, la douleur a pratiquement disparu. La guérison complète clinique et radiologique est observée après un traitement de I0 jours.

4 - Amygdalites :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Settel	I5	Indéterminé	I5		
Cronk et Naumann	85	Streptohémolytiq.23 Culture négative 62	22 56		I 6
Griffith	1	Streptohémolytiq. 1	I		
Blough & Hall	2	Indéterminé	2		
Isenberg, Karelitz	5	Indéterminé	4		1
Total	I08		I00		8

au total sur I08 cas observés :
- I00 bons résultats
- 8 échecs.

Remarques :

MASPETIOL, PAYCHERE et SEMETTE rapportent l'observation d'un cas d'ulcération amygdalienne par corps étranger (arête de poisson) très infectée et nécrosante avec grosse réaction ganglionnaire rétro-angulo-maxillaire qui a totalement disparu 4 jours après le début du traitement.

II - LES OTITES

Répondent aussi à cette antibiothérapie, mais de façon moins régulière, ainsi qu'en témoigne le tableau ci-dessous ; la paracentèse conserve toutes ses indications dans les formes suppurées.

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Settel	3	Indéterminé	3		
Cronk et Naumann	7	Indéterminé	4		3
Hennequet-Melekian (formes suppurées toutes paracentésées)	I7	Staphylocoque 8 indéterminé 7 +conjonctivité 2	2 5 2	2 2	4
Calcanick	11	Indéterminé	8	3	
Riley, Abbott, Long	4	Staphylocoque 1 Streptocoque 1 H. influenzae 2	1 1		2
Salitsky, Geiger					
-Otite aiguë	8	Staphylo doré 3 Streptocoque α 1 Streptocoque α' 3 Streptocoque β 1	6		2
- Otite chronique	1	Protéus			1
Isenberg, Karelitz	I0	Indéterminé	8	1	1
Maspétiol, Paychère	26	Indéterminé	I7	5	4
Total	87		57	I3	I7

Au total : sur 87 cas observés :

- 57 bons résultats
- I3 résultats moyens
- I7 échecs.

/ INFECTIONS GENITO-URINAIRES /

I - CYSTITES, PYELOCYSTITES, PYELONEPHRITES AIGUES

Les tableaux suivants résument I6 cas observés par SETTEL.

A -

Nombre de cas observés		Résultats		
		Bons	Moyens	Echecs
I0	Cystites aiguës et subaiguës	9		1
2	Pyélocystites aiguës	2		
4	Pyélonéphrites aiguës	4		
I6		I5		1

B - Résultats selon le germe en cause :

Germe en cause		Résultats		
		Bons	Moyens	Echecs
Escherichia coli	9	9		
P.S.aeruginosa	2	2		
Staphylo blanc	2	2		
E. Coli + autres germes	3	2		1
Total	I6	I5		1

Au total : I5 bons résultats sur I6.

2 - RILEY, ABBOTT et LONG rapportent les observations de 4 cas de pyélonéphrites traités par le propionate:

Age	Germe en cause	Forme	Dose mg/kg/j.	Durée jours	Résultats
6 aI/2	Staphylocoque	suspension	20	35	Bons
IO a	A. Acrogenes	suspension	22	I4	Echecs
3 a.	E. Coli	gouttes	20	IO	Moyen
3 a.	Staphylocoque	suspension	20	45	Bon

Total : sur 4 cas observés :
- 2 bons résultats
- 1 résultat moyen
- 1 échec

II - 5 CAS DE GLOMERULONEPHRITE AIGUE

sont traités par le propionyl-érythromycine avec résultat favorable (Isenberg, Karelitz, Smulewicz).

III - DES ESSAIS DE TRAITEMENT D'URETHRITES AIGUES,

d'étiologie variée ont été faits avec le propionyl-érythromycine; le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus :

	Nbre de cas observés	Germes en cause		Résultats		
				Bons	Moyens	Echecs
Cronk et Naumann	9	Gonocoque	6	4		5
		E. intermedium	1			
		Micrococcus	1			
		Négative	1			
Marson et Azerad	2	Gonocoque	2	1		1
Marmell, MORTON & Prigot	42	Gonocoque	42	32		IO
Total	53			37		I6

Remarque :

Dose de base nécessaire dans l'urèthrite gonococcique :

Déjà CRONK et HAUMANN ont signalé qu'une dose de base de 500 mg donne de meilleurs résultats que 250 mg dans l'uréthrite gonococcique.

Ce fait est confirmé par les observations de MARMELL, MORTON et PRICOT que nous pouvons résumer ainsi :

76 cas d'uréthrite gonococcique (diagnostic clinique avec prélèvement et culture) sont traités par des doses variables de propionyl-érythromycine :

Doses	Nbre de patients traités	Nbre de patients suivis	Résultats	
			Bons	Echecs
500 mg, 4 fois par jour pendant 4 jours , en tout : 8 g.	41	18	18	0
500 mg 4 fois par jour pendant 3 jours, en tout : 6 g.	29	18	14	4 réinfection probable
250 mg,4 fois par jour pendant 3 jours, en tout : 3 g	6	6	0	6

Comme le montre ce tableau, les résultats ne sont satisfaisants que pour des concentrations sanguines suffisamment élevées (dose de base de 500 mg) pendant un temps suffisamment long (4 jours).

/ INFECTIONS INTESTINALES /

Elles ont aussi bénéficié d'essais de traitement par le propionate d'éry thromycine.

Les résultats se répartissent ainsi :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Blough et Hall	1	Staphylocoque	1		
Settel	3	Indéterminé	3		
Hennequet et Mélékian	I0	Staphylo pathogène	8	2	
Marson et Azerad	5	Indéterminé	5		
Calesnick	2	Indéterminé			2
Riley, Abbott et Long	2	Staphylocoque	1		1
Total	23		I8	2	3

Au total sur 23 cas observés :

- I8 bons résultats
- 2 résultats moyens
- 3 échécs

/ INFECTIONS CUTANEES /

ACNE, DERMITES, FURONCLES et ANTHRAX ont aussi été traités par le propionyl-érythromycine.

Les résultats obtenus peuvent s'exprimer par plusieurs tableaux correspondants chacun à un type déterminé de lésions.

1 - Acné : (voir tableau ci-après)

	Nbre de cas étudiés	Germe en cause		Résultats	
				Bons	Echecs
Smith et Soderstrom	7	Staphylo blanc Staphylo doré	4 2	6	1 (intolérance médicam.
Cronk et Naumann	I3	Staphylo doré	I3	I0	3
Total	20			I6	4

Au total sur 20 cas observés :

- I6 bons résultats
- 4 échecs.

Remarque :

Bons résultats signifient une diminution de 50 à 75% du nombre des lésions sur une surface cutanée déterminée, après 30 jours de traitement à 250 mg 4 fois par jour, et diminution du nombre des nouvelles pustules.

2 - Dermites :

A - Pyodermites

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Smith et Soderstrom	I8	Staphylocoque	I4	2	2
Cronk et Naumann	3	Staphylo doré	3		
Thiers Pelloux & Rondelet	6	Staphylo doré	6		
Blough et Hall	1	Staphylo doré	1		
Riley, Abbot, Long	I9 3	Staphylocoque Streptocoque	I6 2	1 1	2
Salitsky	1 (compliquant 1 varicelle)	Staphylo blanc	1		
	51		43	4	4

Au total sur 5I cas observés :

- 43 bons résultats
- 4 résultats moyens
- 4 échecs

B - Impétigo

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats Bons	Moyens	Echecs
Thiers, Pelloux, Rondelet	27	Indéterminé	27		
Isenberg	1	Indéterminé	1		
	28		28		

Au total 28 sur 28 bons résultats.

C - Eczéma infecté .

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats Bons	Echecs
Thiers;Pelloux, Rondelet	I6	Staphylo doré	I6	
Salitsky, Geiger	I	Staphylo doré	1	
Total	I7		I7	

Au total sur I7 cas I7 bons résultats

Remarques :

a - Dermatoses infectées de l'enfant et du nourrisson :

Doses et durées moyennes de traitement ont été étudiées par THIERS, PELLOUX et RONDELET : leurs observations portent sur 53 enfants âgés de 6 mois à I5 ans et se résument ainsi :

Dermatose	Nbre de cas observés	Dose moy. en mg	Durée moy. en jours
Impétigo	27	5,25	8
Eczéma infecté	I6	9,4	I5
Pyodermite	6	6	8
Impétigo bulleux	1 (4a)	7	7
Maladie de Durhing-Brocq	2 (5 et7a)	4	8
Zona ulcéro-nécrotique	1 (6a)	30	30

Le médicament est administré sous forme de comprimé, à la dose de 250 mg toutes les 6 heures.

Généralement, le germe responsable est le staphylo doré , toutes les fois qu'un antibiogramme a pu être pratiqué, le staphylo doré s'est révélé très sensible au propionyl-érythromycine.

Résultats obtenus :

- Dans I7 cas sur I9, retour de la température à la normale en 24 à 48 heures.
- Dans tous les cas, l'assèchement des lésions en 2 ou 3 jours et la cicatrisation complète au 8°jour de traitement.

Nous pouvons donc conclure de la très grande activité du propionyl-érythromycine sur le staphylo doré ; ce fait est confirmé par une observation de BELOUGH et HALL :

Il s'agit d'un cas de pyodermite due au staphylo doré et ne répondant ni à la Pénicilline, ni à la Streptomycine , mis au propionyl-érythromycine, 500 mg toutes les 6 heures la guérison est obtenue en 4 jours.

b - Propionyl-érythromycine en application locale :

DELTA et SCOTT (Ant. Med. n° 9) traitent 20 enfants âgés de 5 mois à I3 ans, atteints d'impétigo, par du propionyl-érythromycine en application locale :

Germe en cause : il a pu être déterminé :

- Staphylo doré hémolytique ..... I3 cas
- Staphylo blanc hémolytique ..... 1 cas
- Strepto β ..... 2 cas
- Strepto non hémolytique ..... 4 cas

Age moyen des lésions, avant le début du traitement : I0,2 jours

Résultats obtenus : Amélioration notable 48 à 72 heures après le début du traitement, et guérison complète obtenue au bout de 5 à 8 jours en moyenne.

3 - Furoncles et anthrax

A - Furoncles :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Smith et Soderstrom	I2	Indéterminé	9	3 (rechutes)	
Griffith	1	Staphylo doré	1		
Marson et Azerad	2	Indéterminé	2		
Ellough et Hall	2	Indéterminé	2		
Total	I7		I4	3	

Le drainage chirurgical est nécessaire dans 3 cas.

Au total sur I7 cas observés :

- I4 bons résultats
- 3 résultats moyens.

B - Anthrax :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echec
Smith & Soderstrom	4	indéterminé	4		
Blough & Hall	1		1		
Total	5		5		

Drainage associé dans 3 cas.
Au total sur 5 cas : 5 bons résultats

4 - Conjonctivites :

CRONK et NAUMANN traitent avec succès 2 cas ; le germe en cause est indé-indéterminé.

MALADIES INFECTIEUSES

I - LA SCARLATINE

a fait l'objet d'un essai thérapeutique :

I3 bons résultats sur I3 ont été obtenus par SUREAU, BERROD et BOURICHON.

II - En ce qui concerne la COQUELUCHE

MARSON et AZERA signalent que l'association, propionyl-érythromycine chloramphénicol donne de meilleurs résultats que chacun des antibiotiques pris séparément.

III - Dans 9 cas de MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

CRONK et NAUMANN ont utilisé avec succès le propionyl-érythromycine comme couverture du traitement par les corticostéroïdes.

MASPETIOL, PAYCHERE & SEMETTE rapportent 2 observations de mononucléose infectieuse dont l'évolution est écourtée par corticothérapie générale associée au propionyl-érythromycine.

/COLLECTIONS SUPPUREES/

Quelques cas d'abcès et de panaris ont bénéficié d'un traitement par le propionyl-érythromycine avec ou sans drainage chirurgical associé.

I - Abcès :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats Bons	Moyens	Echecs
Cronk et Naumann	2I	Staphylo doré I3 Streptocoque I Streptohémolytique I Staphylo doré + bactérie coliforme I Culture négative I Pas de culture 4	I6	3 (rech.)	2

Drainage spontané ou chirurgical : I6 cas.

Au total sur 2I cas observés
I6 Bons Résultats
3 Résultats Moyens
2 Echecs.

Abcès du sein :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats		
			Bons	Moyens	Echecs
Griffith	I	Staphylo doré	I		
Marson et Azeral	2	indéterminé	I		I
	3		2		I

Drainage chirurgical dans 2 cas.
Bons résultats dans 2 cas sur 3.

2 - Panaris

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats	
			Bons	Echecs
Settel	2	indéterminé	2	
Griffith	I	indéterminé	I	
	3		3	

Au total sur 3 cas, 3 bons résultats.

/INFECTIONS DIVERSES/

I - OSTEOMYELITES :

Plusieurs cas d'ostéomyélite ont été traités par le propionyl-érythromycine : les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Dose moy. (en g./j.	Durée moy. (en jours)	Résultats Bons	Echecs
Smith et Sodustrom	Ostéomyélite chronique..6		I,3	28	5	I rechute 4 mois après arrêt du traitt.
	Ostéomyélite aiguë.....I	Staphylo-coque	I	2I	I	
			Dose moy. en mg/kg/j			
Riley Abbott et Long.	ostéomyélite aiguë.....3					
	Ie cas (I6 m)	Staphylo.	23,2	46	I	
	2è cas (8 ans)		24,5	60	I	
	3è cas (2 ans)		25	45	I	
Total	I0				9	I

Drainage chirurgical associé dans 6 cas sur 7. pour Smith et Sodustrom.

Au total sur I0 cas observés
9 Bons résultats
I Echec.

II - GINGIVITES, STOMATITES

	Nbre de cas observés	Dose totale moyenne (g./j.)	Germe en cause	Résultats Bons	Echecs
Cronk et Naumann	8	6,9	Fusa-spirochètes 5 Négatif 2	6	2

III - PAROTIDITES :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats Bons	Echecs
Blough et Hall	I	indéterminé	I + drainage chirurgical	
Riley Abbott et Long	I	indéterminé	I	
Total :	2		2	

Au total sur 2 cas 2 bons résultats.

IV - ADENITES :

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats Bons	Moyens
A. cervicale aiguë				
Settel	2	indéterminé	2	
Salitsky-Geiger	4	(Strepto α' 2 Strepto α I Strepto β I	4	
A. cervicale subaiguë				
Hennequet et Melekian	I	indéterminé	I (+ cortan-cyl).	
Autres localisations				
Calernick	7	indéterminé	3	4
Total	I4		IO	4

Au total sur I4 cas observés
IO Bons résultats
4 Résultats Moyens

V - DIVERS

I - Ulcères variqueux infectés

	Nbre de cas observés	Germe en cause	Résultats Bons	Moyens	Echecs
Settel	2	indéterminé	I		I
Smith et Sodustrom	5	Staphylo.	4	I	
Total	7		5	I	I

Donc sur 7 cas observés
5 Bons résultats
I Résultat Moyen
I Echec

2 - Blough et Hall citent les observations de :

A - 4 cas d'infections de plaies post-opératoires

B - Et 2 cas de brûlures :

a - L'une du 2ème degré avec lymphangite associée,

b - L'autre du 3ème degré surinfectée par du Staphylo doré et du streptocoque hémolytique.
Traités efficacement par le propionyl-érythromycine.

3 - Enfin Riley, Abbott et Long rapportent :

a - Le cas d'un enfant de 7 ans I/2 présentant un abcès du cerveau et traité efficacement par une dose de 40 mg. par kg. et par jour de propionyl-érythromycine pendant I0 jours.

b - et celui d'un nourrisson de 5 mois traité 9 jours par 25 mg. par kg. et par jour d'esterpropionique pour un empyème sous dural, avec résultats favorables.

/PROTECTION ANTI-INFECTIEUSE DES OPERES /

I - Travaux de COUINAUD :

I08 opérés sont traités de façon systématique tant à titre prophylactique qu'à titre curatif par le Propionyl Erythromycine associé soit :

- à l'auréomycine par voie parentérale, soit
- au chloramphénicol par voie rectale.

A - Doses administrées :

Ces malades reçoivent 2 suppositoires de Propionyl-Erythromycine (à 500 mg.) par jour les 2 premiers jours après l'intervention, puis

4 comprimés par jour (à 250 mg.) de ce même antibiotique jusqu'au 6ème jour associé soit :

- à l'auréomycine pour la première moitié d'entre eux, administrée dans le liquide de perfusion au cours de la période per-opératoire, puis par voie intra-musculaire,

- soit au chloramphénicol pour la 2ème moitié, toujours sous forme de suppositoires, 2 par jour dosés à 0,50 g.

B - Résultats

Les résultats de cette prévention systématique ont été satisfaisants. Aucun accident infectieux n'a été noté ; quelques malades ont présenté dans les 48 heures une élévation de température à 38°4 - 39°, mais la défervescence s'est toujours produite rapidement.

Quant aux lésions d'emblée infectées que l'on a pu relever de cette liste (voir tableau ci-dessous) elles ont été rapidement jugulées.

- Kyste hydatique suppuré	I
- Abcès du foie (l'un à entérocoque)	3
- Cholécystite aiguë	4
- Appendicite aiguë	3
- Panaris	I
- Anthrax	I
- Bartholinite	I

C - Conclusion :

L'association Propionyl-Erythromycine + Chloramphénicol semble particulièrement intéressante, puisqu'elle permet d'éviter toute injection parentérale.

2 - Travaux de MASSETIOL, PAYCHERE et SEMETTE :

Ces auteurs ont employé le propionyl-érythromycine en O.R.L., de façon systématique, pendant 3 semaines, chez tous les opérés, en particulier après mobilisation de l'étrier, tympanoplastie et intervention sur le sinus, très souvent en association avec les corticostéroïdes.

Ils n'ont jamais observé de surinfection post-opératoire

/CONCLUSIONS DE L'ETUDE DES APPLICATIONS CLINIQUES DU PROPIONYL-ERYTHROMYCINE/

- Au total, les statistiques effectuées portent sur 890 malades, dont l'âge s'échelonne entre quelques mois et 82 ans.

- Ils ont tous été traités par voie orale en prises fractionnées toutes les 6 heures, la posologie moyenne étant de I g. par jour pour un adulte de 60 à 70 kgs.

- 36 de ces observations n'ont pu être retenues en raison de renseignements insuffisants.

- Sur les 854 cas restants, le traitement a donné de bons résultats chez 72I malades soit 84,42 % ;

- des résultats moyens chez 49 malades, soit 5,73 % ;

- et 84 cas peuvent être considérés comme des échecs soit 9,83 %.

Nbre de cas observés	Nbre de cas retenus	Résultats		
		Bons	Moyens	Echecs
890	854	72I 84,42 %	49 5,73 %	84 9,83 %

(voir tableau n° I).

- En examinant les divers types d'affections traitées, nous ne constatons pas de grande différence quant à l'efficacité, qu'il s'agisse de localisations rhinopharyngées, pulmonaires, cutanées, ou autres ; celle-ci est plutôt fonction de la sensibilité du germe à l'égard de l'antibiotique :

- L'étude des résultats en fonction du germe pathogène (tableau n° 2) met en évidence la très grande sensibilité des affections staphylococciques au propionyl-érythromycine : dans 83,6 % des cas.

Le pneumocoque et le streptocoque hémolytique répondent aussi très bien à l'ester propionique : Bons résultats :

- dans 93 % des cas pour le pneumocoque
  et 96,2 % pour le streptocoque hémolytique.
  (Voir tableau n° 2).

- Les phénomènes de résistance acquise en cours de traitement sont rares, nous n'en avons retrouvé que 2 cas dans la littérature compulsée.

- La durée des traitements varie entre quelques jours et 55 jours, elle est en moyenne :

  - de 3 à 8 jours pour les infections rhinopharyngées et pulmonaires,
  - de 5 à I5 jours pour les infections cutanées,
  - de 25 à 55 jours pour les ostéomyélites

De nombreux malades ont reçu une dose totale dépassant 25 g. de propionyl-érythromycine ; étudions dans un dernier chapitre la tolérance des malades à l'égard de cet antibiotique.

TABLEAU RECAPITULATIF DES CAS TRAITES PAR LE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE

Infections	Nbre de cas étudiés	Nbre de cas retenus	Résultats Bons	Moyens	Echecs	Germe en cause	
Infections pulmonaires	193	174				- Dipl. pneumoniae	22
- Pneumonie	77	77	63	8	6	- Staphylocoque	16
- Broncho pneumonie	37	37	33	3	1	- Streptocoque α	3
- Bronchite	48	48	43	2	3	- Streptocoque β	4
- Abcès du poumon	1	1	1			- Hem. influenzae	2
- Affections pulm. diverses	30	11	8	1	2	- PS. aeruginosa	1
Infections oto-rhino-pharingées	355	353				- Staphylo doré	16
- Rhinopharyngites	125	123	108	1	14	- Staphylo blanc	1
- Angines	27	27	23	2	2	- Staphylocoque	9
- Amygdalites	108	108	100		8	- Streptocoque α	9
- Sinusites	34	34	28	6		- Streptocoque α'	6
- Otites	61	61	40	8	13	- Streptocoque β	12
						- Strepto hémolytique	38
						- Streptocoque	49
						- Hem. influenzae	3
						- Proteus	1
						- Dipl. pneumoniae	1
Infections Genito- Urinaires	78	78				- Staphylo blanc	2
- Cystites-Pyélocystites Pyélonéphrites	20	20	17	1	2	- Staphylocoque	2
- Glomérulo Nephrits	5	5	5			- E coli	13
- Uréthrite	53	53	37		16	- Ps. aeruginosa	3
						- N. Gonorrhoae	5C
						- E. intermedium	1
						- Nicrococcus	1
Infections Intestinales	25	23	18	2	2	- Staphylocoque	13
Maladies infectieuses	18	18					
- Scarlatine		13	13				
- Coqueluche		5	5				
Infections cutanées	144	140					
- Conjonctivites	2	2	2				
- Acné	20	20	16		4	(- Staphylo doré	15
- Dermites	100	96	88	4	4	(- Staphylo blanc	4
						(- Staphylo doré	27
						(- Staphylo blanc	1
						(- Staphylocoque	30
						(- Streptocoque	2
- Furoncles et anthrax	22	22	19	3		- Staphylo doré	1
Collections suppurées	24	24	19	3	2	- Staphylo doré	14
						- Streptohémolytique	1
						- Streptocoque	1
Divers	41	33	25	5	3	- Staphylocoque	15
						- Strepto α	1
						- Strepto α'	2
						- Strepto β	1
- Ostéomylite	11	11	10		1	- Staphylocoque	11
Résultats	890	854	721	49	84		
			84,42%	5,73%	9,83%		

Tableau n° 1

TABLEAU N° 2	Nombre de cas étudiés	Bons	RESULTATS MOYENS	Echecs
Staphylo doré	73	66	6	I
Staphylo blanc	8	8		
Staphylocoque	78	59	8	II
Streptocoque ∝	8	8		
Streptocoque ∝'	3	3		
Streptocoque β	54	52		2
Streptocoque	52	43	I	8
Dipl. pneumoniae	I5	I4	I	
Hem. influenzae	3			
Ps. acruqinosa	3	3		
N. gonorrhoae	44	33		II
E. coli	I0	9	I	
Total	35I	298 84,9 %	I7 4,04	36 I0,25 %

TABLEAU N° 3

Germe	Oto-rhino pharyngées	Pulmonaires	Génito-Urinaires	Intestinales	Cutanées	Collections suppurées	Ostéo-myélite	Divers.
Staphylo doré	I3	4			42	I4		
Staphylo blanc	I		2		5		II	
Staphylocoque	9	I	2	I3	37			5
Streptocoque α	8							I
Streptocoque α'	3							2
Streptocoque β	49	2				I		2
Streptocoque	48				3	I		
Dipl. pneumoniac	I	I4						
H. influenzae	3							
Ps. acruginosa		I	2					
N. gonorrhoac			44					
E. Coli			I0					

TABLEAU DES AFFECTIONS TRAITEES PAR LE PROPIONYL-ERYTHROMYCINE SELON LE GERME.

CHAPITRE V

ETUDE DE LA TOLERANCE

I - Le propionyl-érythromycine est un antibiotique remarquablement bien toléré ; en effet, les statistiques des auteurs américains et français portent sur I.204 malades traités par le propionate, et seuls 75 cas d'intolérance sont rapportés, ce qui représente 6,2 % des cas (voir tableau n° 4).

2 - 88 % des phénomènes d'intolérance observés sont de type gastro-intestinal (nausées - vomissements, douleurs abdominales - diarrhée).

I2 % sont des réactions de type allergique (urticaire - prurit - glossite - conjonctivite .... etc..)

- SALITSKY et GEIGER rapportent I cas d'urticaire géant après la 3ème dose chez un enfant allergique, disparaissant dès l'arrêt du traitement.

- BLOUGH et HALL un cas de prurit généralisé avec éosinophilie à I9 % ; mais ce malade présentait une légère cirrhose hépatique, d'où une perturbation de l'excrétion biliaire de l'antibiotique.

  Le propionyl-érythromycine semble donc contrindiqué en cas de dysfonctionnement hépatique.

- Un enfant de 3 ans traité pour dermatite pustuleuse présente au IOème jour de traitement, une conjonctivite non purulente disparaissant à l'arrêt de celui-ci, et dû probablement au médicament. (Isenberg - Karelitz-Smulewicz).

Dans tous les cas, les réactions d'intolérance observées disparaissent dans les 24 à 48 heures suivant l'arrêt du traitement.

3 - Influence de la dose et de la durée du traitement

A - Dose :

CRONK et NAUMANN constatent qu'en augmentant la dose de base de 250 à 500 mg., la fréquence des réactions secondaires augmente de I,7 % à 35,8 % ; la plupart des malades intolérants à des doses de 500 mg. supportent des doses de 250 mg.

B - Durée du traitement

Ces mêmes auteurs notent que les réactions secondaires surviennent dans les 3 ou 4 premiers jours de traitement, les malades qui ne présentent pas d'intolérance pendant les 4 premiers jours supportent en général le traitement pendant longtemps (jusqu'à 224 jours).

C - Enfin, certains malades intolérants à l'érythromycine base ou à d'autres antibiotiques, supportent très bien le propionyl-érythromycine.

- CRONK et NAUMANN citent le cas de I3 malades présentant de l'acné, et recevant sans inconvénients I g. par jour de propionyl-érythromycine pendant 60 à 222 jours alors qu'une tentative de traitement par l'érythromycine base avait échoué chez eux, par suite de troubles gastro-intestinaux.

- MARSON et AZERAD celui d'un homme de 67 ans présentant une intolérance intestinale aux antibiotiques habituels administrés par voie orale, et traité durant 2 mois par 750 mg. de propionyl-érythromycine par jour en 3 prises avec tolérance parfaite - (Pneumopathie chronique).

- I malade atteint d'abcès du poumon reçoit 2 g. par jour pendant 28 jours de propionyl-érythromycine sans aucun signe d'intolérance. (Perry - Hall - Kirby).

4 - Etude de la tolérance chez l'enfant

Le propionyl-érythromycine est un antibiotique très bien supporté chez l'enfant également ; les observations de :

- RILEY - ABBOTT et LONG
- SALITSKY et GEIGER
- HENNEQUET et MELEKIAN
- THIERS, FELLOUX et RONDELET

portent sur 246 enfants ; seuls 5 cas d'intolérance sont relevés soit 2 % des cas.

La dose moyenne administrée est 35 mg. par kg. et par jour.

5 - Tolérance au lauryl sulfate.

A - REICHELDESFER - BAIRD - OSSOFSKY

- II enfants nouveaux-nés dont 4 prématurés reçoivent 100 mg. de lauryl sulfate par kg. et par jour pendant 3 à 6 jours à titre prophylactique. I enfant reçoit 190 mg. par kg. pendant 3 jours.

- Les concentrations sanguines sont déterminées chez 2 prématurés après 5 jours de traitement.

- Aucun accident toxique, ni aucun effet d'accumulation anormale d'érythromycine dans le sang, chez les 2 prématurés ne sont notés, donc sur 12 enfants traités, aucun cas d'intolérance.

B - BARDIER - DALOUS - REGNIER - FOURNIE et MARTINEZ, ont traité 71 nourrissons âgés de quelques jours à 15 mois présentant des états infectieux très divers par le lauryl sulfate de propionyl-érythromycine à la dose moyenne de 50 mg. par kilo et par jour, la tolérance a été parfaite dans tous les cas.

TOLERANCE - TABLEAU RECAPITULATIF : TABLEAU N° 4.

	Nbre de cas observés	Nbre de cas d'intolérance	Durée moyenne	Durée moy/j.	Intolérance gastro-intes.	Intolérance allergique
Smith & Soderstrom	I05	8	250 à 500 mg toutes les 6 heures	6	8	
Cronk & Naumann	I68(+I3) 72	3 27	250 mg)tte les 6 500mg)heures		3 27	
Settel	I25	2			I	I
Blough et Hall	50	6			5	I
Perry, Hall & Kirby	20	0	500 mg ttes les 6 h.	5 à 7	0	
Griffith	42	5	250 à 500 mg ttes les 6 heures		1	4
Calesnick	I27	6			5	1
Riley, Abbott & Long	54	0	20 à 25 mg par kg et par jour		0	
Salitsky & Geiger	39	2	I25 à 250 mg ttes les 6 heures		1	1
Isenberg & Karelitz	I34	6	250mg ttes les 6 h. (A) 30 mg/kg/j(enfants)		5	1
Marson & Azerad	57	5			5	
Hennequet & Melekian	I00	3	50 mg/kg/jour		3	
Thiers, Pelloux & Rondelet	53	0			0	
Reichelderfer, Baird, Ossofsky	I2	0	I00 mg/kg/jour	3 à 6	0	
Sureau,Berrod,Bourichon	33	2			2	
	I204	75 (6,2%)			65 (88%)	9 (I2%)

CONCLUSIONS.

Au cours de l'étude systématique des dérivés aliphatiques de l'érythromycine, STEPHENS et CONINE ont retenu l'un d'eux : le propionyl-érythromycine, du fait de son excellente tolérance et de sa bonne diffusion dans l'organisme. Il s'avère en effet que les concentrations sanguines les plus élevées sont obtenues avec un acide à 3 atomes de Carbone : l'acide propionique.

L'étude comparative, des taux sanguins obtenus avec l'érythromycine base et l'ester montre que dans tous les cas l'ester produit des concentrations sanguines et humorales plus élevées que la base : la concentration thérapeutique est plus rapidement obtenue avec l'ester qu'avec la base.

L'étude du métabolisme des deux antibiotiques a permis d'établir que chez l'homme environ 80 % de propionyl-érythromycine est absorbé au niveau de l'intestin sans hydrolyse préalable ; l'excrétion biliaire se fait à un degré bien moindre pour l'ester que pour la base, ce qui explique les concentrations sanguines élevées obtenues avec l'ester.

Les expériences de LEE et ses collaborateurs sur le rat et le chien et les observations de GRIFFITH chez l'homme, mettent en évidence la très faible toxicité du propionyl-érythromycine.

L'étude de l'activité in vitro confirme l'identité quasi-absolue du spectre bactérien de l'érythromycine et de son ester propionique.

Nous avons retenu 854 observations pour l'étude des applications cliniques du propionyl-érythromycine ; elles portent sur des affections de toutes localisations : pulmonaires, rhinopharyngées, cutanées, intestinales, etc....

Parmi ces 854 cas observés nous avons relevé :

- 721 bons résultats soit 84,42 %
- 49 résultats moyens soit 5,73 %
- 84 échecs soit 9,83 %

Les résultats sont plus fonction de la sensibilité particulière du germe à l'antibiotique que de la localisation de l'affection. Les affections Staphylococciques sont très sensibles au propionyl-érythromycine (83,6 % des cas) : le pneumocoque (93 % des cas) et le streptocoque hémolytique (96, %) répondent aussi très bien à cet antibiotique.

Les phénomènes de résistance acquise en traitement sont très rares, la durée du traitement varie entre quelques jours et 55 jours.

La tolérance des malades à l'égard de cet antibiotique est dans l'ensemble très bonne : on ne relève sur I.204 cas observés que 75 cas d'intolérance, parmi lesquels 88 % sont des réactions de type digestif, et I2 % des réactions de type allergique.

Le propionyl-érythromycine et pour l'usage infantile son dérivé le lauryl sulfate, présentent donc les mêmes qualités antibiotiques que l'érythromycine base ; mais ils ont sur elle l'avantage d'une meilleure efficacité dans l'organisme, tant du fait de la tolérance gastrique que de la possibilité d'administrer des doses moins importantes pour obtenir des concentrations équivalentes.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur R. GARCIN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur : L. BINET

Vu, et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

AUTEURS AMERICAINS -

- STEPHENS V.C. et CONINE J.W.

  Esters of erythromycin - Esters of low molecular weight aliphatie acids.

  Ant. Ann. 58-59 p. 346.

- GRIFFITH R.S.

  Laboratory and clinical studies with erythromycin propionate

  Ant. Ann. 58-59, p. 364.

- R.S. GRIFFITH & Coll.

  Preliminary Studies on Propionyl erythromycin

  A.M. & C.T. 5, 609, Oct. I958

- BLOUGH H.A. & HALL W.H.

  Serum levels and clinical results with erythromycin propionate.

  Am. J. Sei. 239-539, 47 May I960.

- PERRY D.H. ALB. G. & KIRBY W.

  Clinical and laboratory Studies of erythromycin propionate

  Ant. Ann. 58-59 p. 375.

- C.C. LEE & COLL.

  Pharmacology and toxicology of erythromycin propionate

  Ant. Ann. 58-59 p. 354.

- SETTEL E.

  Evaluation of erythromycin propionate in general Practice.

  Ant. Ann. Med. Enc. p. I93 March. I960.

- G.A. CRONK & DE NAUMANN :

The treatment of infections with erythromycin propionate.
Antib. Med. & Clin. Ther. Vol. III, 3 Mars I960.

- M. SMITH & W. SODERSTROM

Clinical experience with a new erythromycin derivative
J.A.M.A., May 9, I959 - I22/I84-I26/I88.

- ISENBERG H.D. KARELITZ, SMULEWICZ R.

A Clinical and laboratory evaluation of propionyl erythromycin.
Ant. Med. 7. 502-2, Août I960.

- SALITSKY S. GEIGER J.K. & COLL :

Erythromycin propionate ; a clinical and laboratory Study.
Ant. Ann. 7, 893, 8-I959-60.

- RILEY H.D. ABBOTT. M. & LONG W.

Erythromycin propionate in the treatment of staphylococcal and other infections in infancy and childhood.
Ant. Ann. 7-792, 7-I959-60.

- MARMELL. M., MORTON R.F., PRIGOT A.

Clinical trial of erythromycin propionate for acute anterior gonococeal urethritis.
Ant. Ann. 7 - 45I - 3. I959-I960.

- GRIFFITH R.C.

Comparison of anti-bacterial activity in the sera of subjects ingesting erythromycin Lauryl sulfate and erythromycin Ethyl-carbonate.
Ant. Med. 7-320, 6. May I960.

- HIRSCH H.A. PRYLES C.V. & FINLAND M.

Effect of food on absorption of a new form of erythromycin propionate.
Amer. J. Med. Sci. 239 - I98-202. Février I960

- CALESNICK B.

Effectiveness of oral erythromycin propionate in commonly occuring infections.
Ant. Ann. 7 - p. 8I9 - I959-I960.

- DELTA B.G. & SCOTT R.B.

Erythromycin propionate oint ment in the treatment of cutaneous bacterial infections in children.
Ant. Med. 7 - 57I, 3 Sept. I960.

- REICHELDERFER . BAIRD. RK . & C3SOFSKY H.J.

Clinical studies of propionyl Erythromycin (auryl sulfate
Ant. Ann. 7 - 899 - 903, I959-I960.

- R.C. ANDERSON & COLL :

Pharmacology and toxicology of propionyl erythromycin lauryl sulfate.
J.A.P.A. Vol. 48, II : 623, Novembre I959.

- C.C. LEE R.C. ANDERSON, V.C. STEPHENS :

Further pharmacological studies on propionyl erythromycin lauryl sulfate.

- W.E. HERREL & COLL :

Clinical studies on propionyl erythromycin ester and its lauryl sulfate. (I92 cases).
Ant. Med. & Clin. Ther. Vol. VII, II, 669, Novembre I960.

- M.M. ROBINSON :

Hepato-sensitivity associated with erythromycin propionate lauryl sulfate.
J.A.M.A. Vol. I78, n° I, p. 58-59, 7 Oct. I96I.

- V.C. STEPHENS J.W. CONINE & H.W. MURPHY :

Esters of erythromycin - Alkyl sulfate salts
J.A.P.A. Sc. Edit. Vol. 48, II, 620, Nov. I959.

AUTEURS FRANCAIS :

- I.V. VIALLIER - J. RONDELET, J. AUGAGNEUR

Etude comparative des taux sanguins d'érythromycine active obtenus dans l'organisme humain par l'administration de base ou de propionate.
C.R. Sc. Biol. t. I53, n° 8-9 - p. I380-I959.

- H. THIERS, H. PELLOUX & J. RONDELET :

Le propionate dans les dermatoses infectées de l'enfance.
Lyon Médical n° 23 - 5 juin I960.

- A. HENNEQUET & B. MELEKIAN :

Cent malades traités par le propionate d'érythromycine.
La revue du Praticien. T. X. 30, 3305 - 2I Nov. I960.

- P. MARSON & E. AZERAD :

Essais cliniques d'un ester d'érythromycine Gaz. Med. France
67 - I38I - 2 - I0 Juin I960.

- B. SUREAU J. BERROD & J. BOURICHON :

Premiers essais cliniques du propionate d'érythromycine.
Sem. Hôp. Paris - 4 - I2 Juillet I960.

- A. BARDIER & COLL :

Résultats de la propiocine enfant granulé sirop dans la pathologie infectieuse du nourrisson (à propos de 7I cas).
Toulouse Médical - Vol. 62, I : 57 - Janvier I96I.

- Cl. COUINAUD :

Utilisation du propionyl-erythromycine dans la protection anti-infectieuse des opérés. (I08 cas).
La revue du Praticien - 2I Sept. I96I.

- R. LESOBRE & E. KAUFMAN

Le propionyl-erythromycine en pneumologie.
Hôp. An. 49 - n° 72I, p. 370-376, Octobre I96I.

- R. MASPETIOL, G. PAYCHERE, & D. SEMETTE

L'ester propionique d'érythromycine en O.R.L.
Vie Med. An. 42, n° I5, p. 25-29, I96I.

TABLE DES MATIERES

	Pages
- ETUDE CHIMIQUE : Ier Chapitre	1
I - Introduction	2
II - Mode de préparation	3
III - Formule chimique	3
IV - Conclusions	5
- ETUDE PHARMACOLOGIQUE : 2ème Chapitre	7
A - Taux sanguins :	7
I - Etude comparative des taux sanguins obtenus avec l'érythromycine base et les esters des différents acides aliphatiques	8
II - Taux sanguins avec le propionyl-érythromycine	9
I) Travaux de Griffith	9
2) Travaux de Perry, Hall & Kirby	10
3) Doses multiples	I3
4) Répartition des doses dans la journée	I3
5) Influence des repas	I5
6) Travaux de Viallier , Rondelet, Augagneur ...	I6
III - Conclusions	I7
B - Etude du Métabolisme du propionyl-érythromycine	I9
I - Techniques d'expérimentation	I9
II - Résultats :	22
I) Absorption	23
2) Excrétion urinaire	25

Pages

3) Excrétion biliaire 23
4) Concentration dans la lymphe 28
5) Pharmacodynamie 28

III - Conclusions : 29

C - Toxicité : 3I

I - Techniques d'expérimentation 32
II - Résultats 33
III - Conclusions 35

D - Lauryl sulfate de propionyl-érythromycine : 36

I - Préparation 36
II - Etude pharmacologique 36

- BACTERIOLOGIE : 3ème Chapitre : 42

I - Etude de l'activité in vitro 43
II - Etude de l'activité anti-bactérienne 44
III - Spectre bactérien 45

- APPLICATIONS CLINIQUES : 4ème Chapitre 47

I - Statistiques portant sur 890 observations 48
II - Résultats :

I) Infections Broncho-pulmonaires 49
2) Infections Otorhinopharyngées 53
3) Infections Génito-urinaires 58
4) Infections Intestinales 60
5) Infections cutanées 6I
6) Maladies infectieuses 66

Pages

7) Collections suppurées 67

8) Infections diverses 68

9) Protection anti-infectieuse des opérés..... 71

III - Conclusions : 73

IV - Tableaux récapitulatifs : 75

- TOLERANCE : 5ème Chapitre 78

I - Statistiques 79

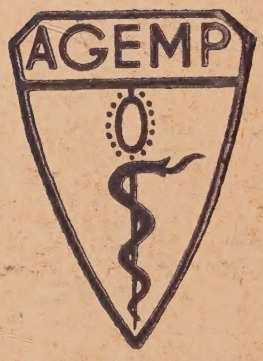
II - Type d'intolérance observée 79

III - Influence de la dose et de la durée du traitement .. 79

IV - Tolérance chez l'enfant 80

V - Tolérance au lauryl sulfate 81

VI - Tableau récapitulatif 82



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V°
Téléphone : ODÉon 58-9[illegible]